R 260

MÉMOIRES
DU
MUSÉUM NATIONAL
D'HISTOIRE NATURELLE

NOUVELLE SÉRIE

Série A, Zoologie

TOME LX

FASCICULE 3

R. BOULOUARD

SUR LE ROLE DE LA FONCTION CORTICOSURRÉNALIENNE CHEZ LE MAMMIFÈRE HOMÉOTHERME PERMANENT SOUMIS AU FROID ET CHEZ LE MAMMIFÈRE HIBERNANT AU COURS DU SOMMEIL HIVERNAL

Étude sur le Rat, le Cobaye, le Lérot, (Eliomys quercinus L.) et le Hérisson (Erinaceus europaeus L.)

RIFAUM

PARIS

ÉDITIONS DU MUSÉUM

38, rue Geoffroy-Saint-Hilaire (V^e^)

1969

Source : MNHN, Paris

Source : MNHN, Paris

MÉMOIRES DU MUSÉUM NATIONAL D'HISTOIRE NATURELLE
Série A. Zoologie. Tome LX. Fascicule 3. — 1969

SUR LE RÔLE DE LA FONCTION CORTICOSURRÉNALIENNE CHEZ LE MAMMIFÈRE HOMÉOTHERME PERMANENT SOUMIS AU FROID ET CHEZ LE MAMMIFÈRE HIBERNANT AU COURS DU SOMMEIL HIVERNAL

Étude sur le Rat, le Cobaye, le Lérot (Eliomye quercinus L.) et le Hérisson (Erinaceus europaeue L.)

par

Raymond BOULOUARD

Laboratoire de Physiologie générale et comparée du Muséum National d'Histoire Naturelle ; Laboratoire d'endocrinologie comparée associé au C.N.R.S.
7, rue Cuvier. Paris (5e)

SOMMAIRE

INTRODUCTION GÉNÉRALE 79

MATÉRIELS ET MÉTHODES 80

A. — Animaux et conditions d'élevage 80
B. — Conditions expérimentales 81
C. — Méthodes de mesures 82
D. — Caractérisations et dosages de la 18-hydroxy-11-désoxycorticostérane chez le Rat, des 17-hydroxycorticostéroïdes et de la corticostérone chez le Lérot et le Hérisson 87

PREMIÈRE PARTIE

Action du froid sur la fonction corticosurrénalienne chez le mammifère homéotherme permanent (Rat, Cobaye)

INTRODUCTION 93

CHAP. I. — Action de l'exposition au froid sur l'activité corticosurrénalienne chez le Rat 94

A. — Évolution du poids de la surrénale et du poids corporel 94
B. — Évolution de la teneur des corticostéroïdes dans le plasma 98
C. — Évolution quantitative et qualitative de l'activité sécrétrice de la surrénale 101
D. — Évolution de l'activité corticosurrénalienne en fonction du poids corporel 103
E. — Discussion 105
F. — Conclusions 106

BIBL. DU MUSÉUM D'HIST. NAT.

Source : MNHN, Paris

CHAP. II. — Action de l'exposition au jeûne et au froid sur l'activité corticosurrénalienne chez le Rat et le Cobaye 106

A. — Action du jeûne et du froid chez le Rat 107
1) Étude *in vivo* 107
2) Étude *in vitro* 110
B. — Action du jeûne et du froid chez le Cobaye 115
C. — Discussion 117
D. — Conclusions 118

CHAP. III. — Étude des variations de la sécrétion ou de la teneur plasmatique de la 18-hydroxy-11-désoxycocticostérone par rapport à la corticostérone chez le Rat soumis à diverses conditions expérimentales 118

A. — Influence de l'anesthésie à l'éther sur le taux plasmatique de la 18.OH.DOC et de la corticostérone 119
B. — Action de la mise en hypothermie sur le taux plasmatique de la 18.OH.DOC et de la corticostérone 121
C. — Influence de la thyroïdectomie sur la teneur plasmatique de la 18.OH.DOC et de la corticostérone chez le Rat soumis au froid 123
D. — Étude de la liaison de la corticostérone et de la 18.OH.DOC avec les protéines plasmatiques 124
E. — Influence du régime alimentaire sur la sécrétion de la 18.OH.DOC et de la corticostérone..... 125
F. — Conclusions 127

CONCLUSIONS DE LA PREMIÈRE PARTIE 128

DEUXIÈME PARTIE

Étude de la fonction corticosurrénalienne chez la mammifère homéotherme hibernant au cours du sommeil hivernal. Étude sur le Lérot et le Hérisson

INTRODUCTION 129

CHAP. I. — Étude de l'évolution du poids corporal et de la périodicité des phases de sommeil durant l'hibernation chez le Lérot et le Hérisson 130

A. — Étude sur le Lérot 131
B. — Étude sur le Hérisson 137
C. — Conclusions 140

CHAP. II. — Activité corticosurrénalienne au cours du sommeil hivernal chez le Lérot et le Hérisson.. 141

A. — Activité corticosurrénalienne durant la phase léthargique et le réveil consécutif chez le Lérot et le Hérisson 141
1) Action du réveil sur le taux des corticostéroïdes plasmatiques 142
a) Cas du Lérot 142
b) Cas du Hérisson 143
c) Discussion 144
2) Action du réveil sur l'activité sécrétrice de la surrénale au cours de l'hibernation chez le Lérot . 146
a) Activité sécrétrice de la corticosurrénale au cours de la phase léthargique 146
b) Activité sécrétrice de la corticosurrénale consécutive au réveil 146
c) Activité sécrétrice de la corticosurrénale au cours du réveil 147
d) Discussion 147
3) Conclusions 149
B. — Aspects qualitatif et quantitatif de l'activité corticosurrénalienne au cours de l'hibernation chez le Lérot 149
1) Aspect qualitatif de l'activité corticosurrénalienne 149
2) Aspect quantitatif de l'activité corticosurrénallenne 151
3) Conclusions 153
C. — Régulation de l'activité corticosurrénallenne au cours de l'hibernation chez le Lérot et le Hérisson 153
D. — Conclusions 156

DISCUSSION GÉNÉRALE 157

CONCLUSIONS GÉNÉRALES 160

BIBLIOGRAPHIE 161

Source : MNHN, Paris

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Chez l'boméotherme soumis brutalement à l'action du froid, la lutte pour survivre est essentiellement, dans sa première phase, un problème de thermogénèse. Selon la température où l'animal séjourne avant la mise au froid et suivant la sévérité de ce dernier, il y a une plus ou moins grande augmentation de la production de chaleur par l'organisme. Seuls, parmi les mammifères, les hibernants font exception à cette règle. Ils possédent la faculté remarquable de pouvoir arrêter leur thermogénèse et tomber en lèthargie, en présence de certaines conditions défavorables de température et d'alimentation.

L'intervention des glandes endocrines dans les mécanismes de la thermogénèse est admise depuis longtemps, l'animal hypophysectomisé ne survit que placé à une température proche de la neutralité thermique.

Plus particuliérement, il est classiquement reconnu que l'exposition au froid détermine un accroissement de l'activité corticosurrénalienne, tout au moins chez le mammifère de petite taille (Rat, Cobaye...).

Par contre, le comportement fondamentalement différent des hibernants devant les conditions écologiques agressives sévissant en hiver, semblait impliquer, au moment où nous avons abordé cette étude, une mise au repos du systéme endocrinien, à l'exception probable du pancréas et des parathyroïdes.

L'apparition de méthodes biochimiques d'investigation de la fonction corticosurrénalienne nous a permis d'envisager une approche plus précise de ces problèmes très généralement abordés auparavant par des tests indirects de mesure. Il nous est apparu alors logique de penser que la confrontation des données sur les variations qualitatives et quantitatives de l'activité corticosurrènalienne au cours de ces deux réponses physiologiques divergentes chez l'homéotherme permanent et chez l'homèotherme hibernant, nous permettrait de mettre plus aisément en évidence certaines caractéristiques du rôle de la fonction corticosurrénalienne dans les phénomènes d'adaptation aux variations de la dépense énergétique chez les mammifères en général.

Cette étude comprendra deux parties : l'une consacrée à l'examen de l'action du froid sur l'activité corticosurrénalienne chez le mammifére homéotherme permanent, l'autre traitant de l'activité corticosurrènalienne chez le mammifère hibernant au cours du sommeil hivernal. Un court rappel des données bibliographiques sera effectué lors de l'introduction de chaque partie ou chapitre.

*

* *

ABRÉVIATIONS UTILISÉES

— 18-hydroxy-11-désoxycorticostérone = 18.OH.DOC
— 18-hydroxycorticostérone = 18.OH.B
— 17-hydroxycorticostéroïdes = 17.OH.Cs
— A.C.T.H. = hormone corticotrope

Source : MNHN, Paris

MATÉRIEL ET MÉTHODES

A. — ANIMAUX UTILISÉS ET CONDITIONS D'ÉLEVAGE

1. — Rat

Les Rats de souche Wistar sont élevés à l'animalerie du laboratoire à une température de de 22 ± 2 °C. Ils sont nourris avec un régime équilibré (aliment cuit Rats/Souris U.A.R.). Ces animaux reçoivent 2 fois par semaine un supplément de salade et de carotte et 1 fois de l'huile de foie de morue. Nos expériences ont toujours été effectuées sur des lots de rats mâles de même âge.

2. — Cobaye

Nous avons utilisé un lot bomogène de Cobayes mâles âgés de 3 mois au moment du sacrifice. Ils ont été gardés durant 45 jours à une température de 24 ± 4 °C et nourris par un régime du commerce (aliment composé complet vitaminisé A, D, C et B_2 pour Cobaye-Sorolabo). Ces animaux ont reçu journellement un supplément de carotte et de luzerne.

3. — Hérisson

Ces animaux sont capturés au mois de décembre, généralement en état d'hibernation, dans leur milieu naturel en Dordogne. Ils sont alors expédiés au laboratoire et, après une stabulation de 24 à 48 heures dans les conditions de température extérieure, ils sont mis individuellement à la chambre froide (5 °C) sans nourriture et sans eau de boisson.

Quelques Hérissons ont été capturés à divers moments du cycle annuel d'activité dans la région parisienne. Ils sont gardés en captivité dans une grande cage à l'extérieur du laboratoire. Ils sont nourris par un régime à base de viande de bœuf hachée à laquelle est ajoutée une purée de pommes de terre et de carottes mélangées avec du lait et un peu de son. Du foie de bœuf leur est fourni deux fois par semaine.

4. — Lérot

Ces animaux sont capturés dans la nature, généralement au printemps et en automne. Ils proviennent de diverses régions : Pas-de-Calais, Franche-Comté, Brie et Vosges. Ils sont gardés en captivité groupés dans de grandes cages (4 × 3 × 3 m) situées à l'extérieur du laboratoire. Ces Lérots subissent ainsi les variations naturelles de température et d'éclairement et ils ont la possibilité d'une activité pbysique relativement libre. La présence de nombreuses boîtes-abris (boîtes en bois, 20 × 20 × 30 cm ou 30 × 30 × 50 cm, percées d'un trou et contenant du coton cardé) leur procure un refuge et permet un libre choix dans l'association des groupes. Ceci peut éviter, tout au moins en partie, l'influence éventuelle d'agressions d'ordre socio-psychologique. Rappelons que le Lérot vit en groupe dans la nature. La nourriture, durant la phase de vie active, est donnée à volonté. Elle comprend des fruits variés, du pain d'épices, de la viande et du tournesol. En décembre, les Lérots sont mis isolément à la chambre froide (5 °C). Celle-ci est insonorisée et n'est pas utilisée à d'autres fins, ce qui évite toute perturbation éventuelle du sommeil hivernal.

Source : MNHN, Paris

B. — CONDITIONS EXPÉRIMENTALES

1. — Anesthésie

Les Rats sont anesthésiés à l'animalerie par injection intrapéritoniale de Nembutal (10 mg pour 100 g de poids corporel). Cette dose importante procure une anesthésie très rapide et permet d'éviter, dans la mesure du possible, l'effet d'un choc émotif sur le taux plasmatique des corticostéroïdes.

La dose de Nembutal utilisée pour endormir les Lérots en activité, est plus importante (15 à 20 mg/100 g). Le Lérot hibernant est sacrifié sans anesthésie préalable.

Les Cobayes et les Hérissons sont anesthésiés par l'éther.

Remarquons que les effets d'un simple choc émotif ou de l'anesthésie à l'éther, qui se répercutent si rapidement sur l'activité corticosurrénalienne chez le rat d'élevage (chap. III), ne paraissent pas se manifester chez le Lérot et le Hérisson (tableaux 19 et 20). En effet, chez le Hérisson, après une anesthésie à l'éther prolongée (20 min.), le taux des corticostéroïdes plasmatiques peut être trés faible. De même chez le Lérot sacrifié au cours du sommeil hivernal après un réveil, le taux des corticostéroïdes, malgré l'agression provoquée par la capture de l'animal réveillé, est identique à celui existant chez l'animal en léthargie dont l'activité corticosurrénalienne est sinon nulle, tout au moins si faible qu'elle n'est pas mesurable (chap. II, 2e partie). Ces résultats sont en accord avec les observations de Woods (1953 à 1957) sur le Rat sauvage.

2. — Prélèvement du sang

Le sang est prélevé au cœur et recueilli sur héparine. Le plasma est séparé par centrifugation dans un délai toujours inférieur à 5 minutes. Les plasmas de 3 à 4 Rats ou de 4 à 5 Lérots sont groupés pour effectuer les divers dosages. Ces dosages sont effectués sur le plasma d'un animal dans le cas du Cobaye et du Hérisson.

3. — Incubation des surrénales *in vitro*

Nous avons utilisé la méthode de Saffran et Schally (1955). Après anestbésie et saignée de l'animal, les surrénales sont prélevées, débarrassées de leurs tissus graisseux, pesées, coupées en quatre parties, et mises à pré-incuber par paire dans 1,5 ml de solution Krebs Ringer bicarbonate contenant 200 mg de glucose pour 100 ml et fraîchement saturée d'un mélange carbogène dans les proportions de 93% O^2 et 7% CO^2.

La pré-incubation et l'incubation sont successivement effectuées durant 1 et 2 heures dans un incubateur type Dubnoff à 37 °C sous atmosphére du mélange carbogéne saturé d'eau. Le liquide de pré-incubation prélevé aprés 1 heure, est remplacé par 1,4 ml de Krebs Ringer frais, plus 0,1 ml d'une solution acétique (0,05 N) d'A.C.T.H. Organon correspondant à 30 mU (50 mU dans le cas du Lérot) par paire de surrénales. 0,2 à 0,4 ml de liquide de pré-incubation ou d'incubation sont utilisés pour le dosage de la corticostérone, 1 ml permet le dosage des 17-hydroxycorticostéroïdes dans le cas des hibernants ou de la 18-hydroxy-11-désoxycorticostérone dans le cas du Rat.

Les teneurs en corticostéroïdes du liquide de pré-incubation reflétent l'activité sécrétrice de la glande *in vivo* au moment du sacrifice (Schönbaum et Casselman, 1958 ; Van der Vies, 1960 ; Eschaute, Demeester et Lacroix, 1961 ; De Wied, Van der Wal et Van Goch, 1965). Nos résultats sont en parfait accord avec cette conclusion (voir fig. 8 dans le cas du Lérot et tableau 7 dans le cas du Rat).

Source : MNHN, Paris

Les teneurs en corticostéroïdes du liquide d'incubation représentent la capacité de réponse *in vitro* de la surrénale à une stimulation par l'A.C.T.H.

C. — MÉTHODES DE MESURES

1. — Dosage de la corticostérone

La corticostérone est dosée par fluorescence en milieu sulfurique selon la méthode de Silber et coll. (1958), modifiée par Guillemin et coll. (1959). Toutefois, la fluorescence est mesurée 20 minutes après l'addition de l'acide sulfurique 30 N au lieu des 30 à 40 minutes indiquées par les auteurs. En effet, nous avons remarqué que l'intensité de la fluorescence évolue avec le temps d'une façon différente selon que la réaction est effectuée sur de l'hormone pure ou sur un extrait plasmatique (Boulouard et Fontaine, 1964). Le même fait a été observé par Spencer-Peet et coll. (1965). Ce phénomène est particulièrement accentué si le mélange plasma-chloroforme est agité énergiquement et s'il se forme une émulsion (fig. 1). L'extrait chloroformique du plasma

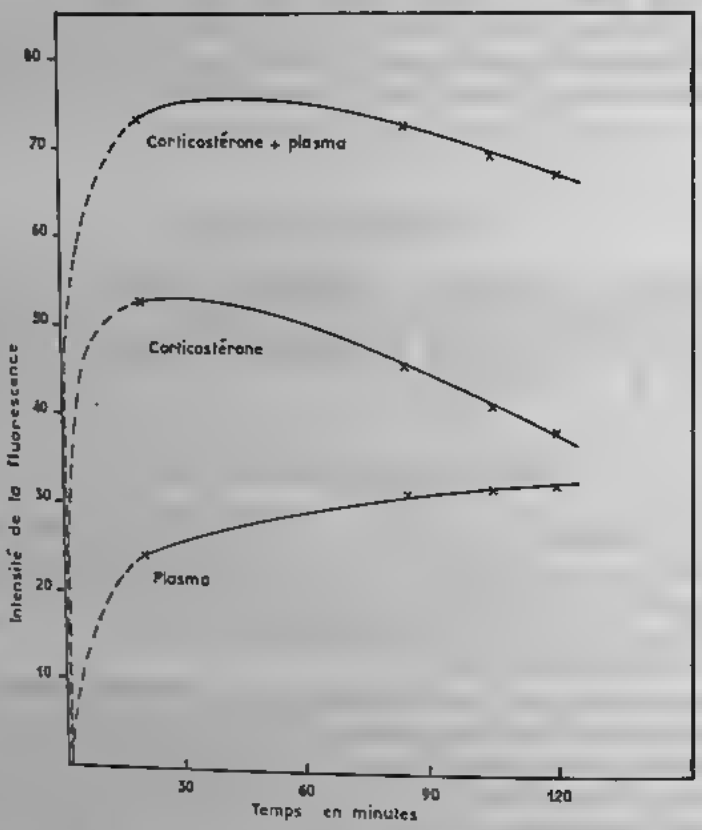


Fig. 1 — Evolution de la fluorescence en fonction du temps sur un extrait de plasma de Rat et sur de la corticostérone pure.

contient donc, malgré un lavage préalable, à l'isooctane, une ou plusieurs substances interférentes lors du dosage de la corticostérone par fluorescence. Remarquons que la cinétique du développement de la fluorescence de la corticostérone dépend de la nature et des proportions du mélange SO_4H_2-eau, ou alcool, utilisé pour la réaction. Elle dépend aussi de la qualité de l'acide sulfurique utilisé, variable suivant les lots.

Source : MNHN, Paris

La fluorescence maximale de la corticostérone, dans nos conditions expérimentales, est stable entre 20 à 40 minutes (fig. 1). Une mesure à 20 minutes minimise donc l'importance de la fluorescence interférente dans le dosage.

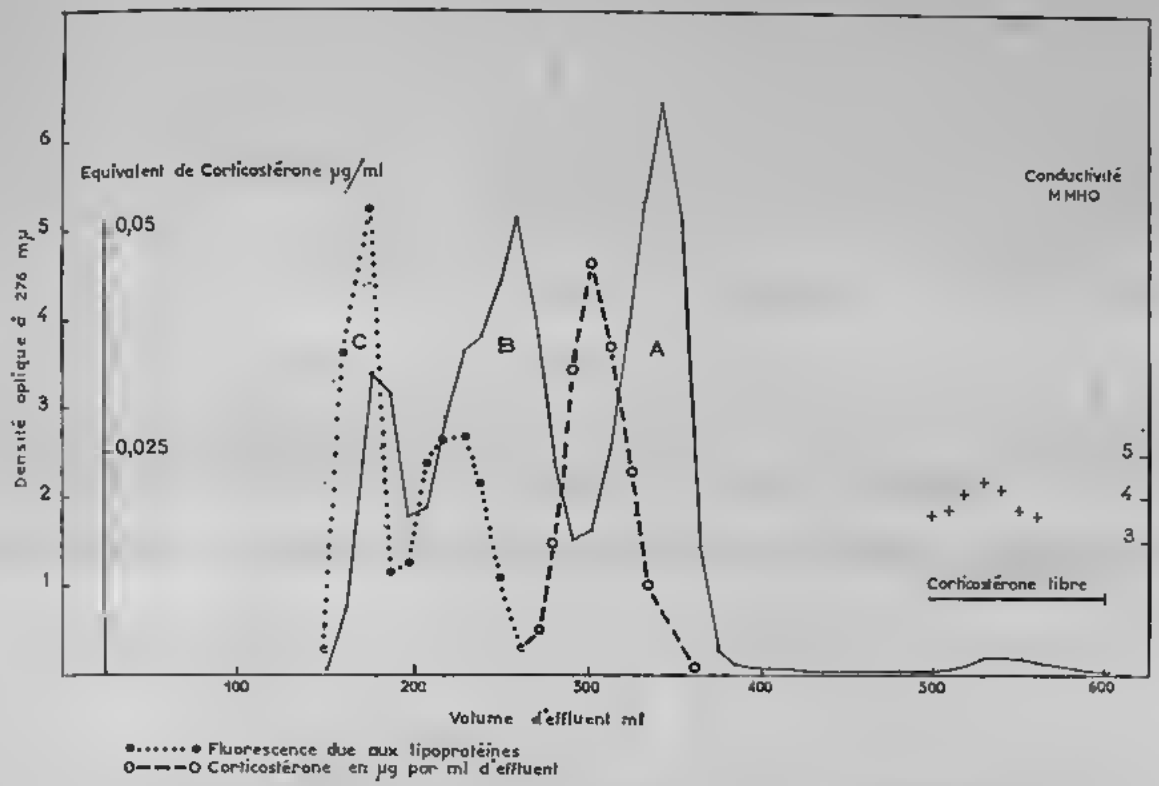


Fig. 2. — Filtration sur Séphadex G 200 de 10 ml de plasma de Rat anesthésié à l'éther.

La filtration du plasma sur gel Sephadex G 200, nous permet de préciser la nature de la, ou des substances interférentes (cette technique est décrite dans le paragraphe suivant). Après filtration de 10 ml de plasma de Rat, nous mesurons la fluorescence associée à chaque fraction éluée. Nous constatons que 3 pics de fluorescences sont présents dans la zone d'élution des pro-

	20 min.	50 min.	$3^{h}20$	20^{h}
β Lipoprotéines	34,5	40,5	50	122
α Lipoprotéines	42	54	73	190
Plasma	52,5	55	56	30,5
Corticostérone	80*	80	80	21,5

Tableau 1. — Evolution en fonction du temps de la fluorescence d'un extrait brut de plasma ou de lipoprotéines par comparaison avec la corticostérone pure.
* Echelle du galvanomètre fixée arbitrairement à 80.

Source : MNHN, Paris

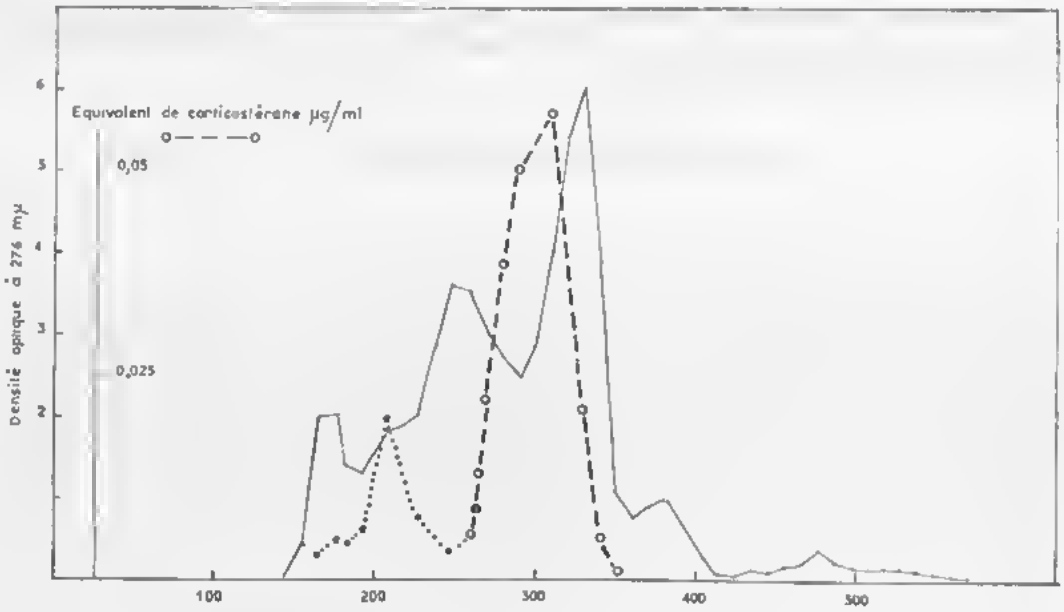


FIG. 3. — Filtration sur Séphadex G 200 de 9 ml de plasma de Rat après séparation des α et β lipoprotéines par ultracentrifugation.

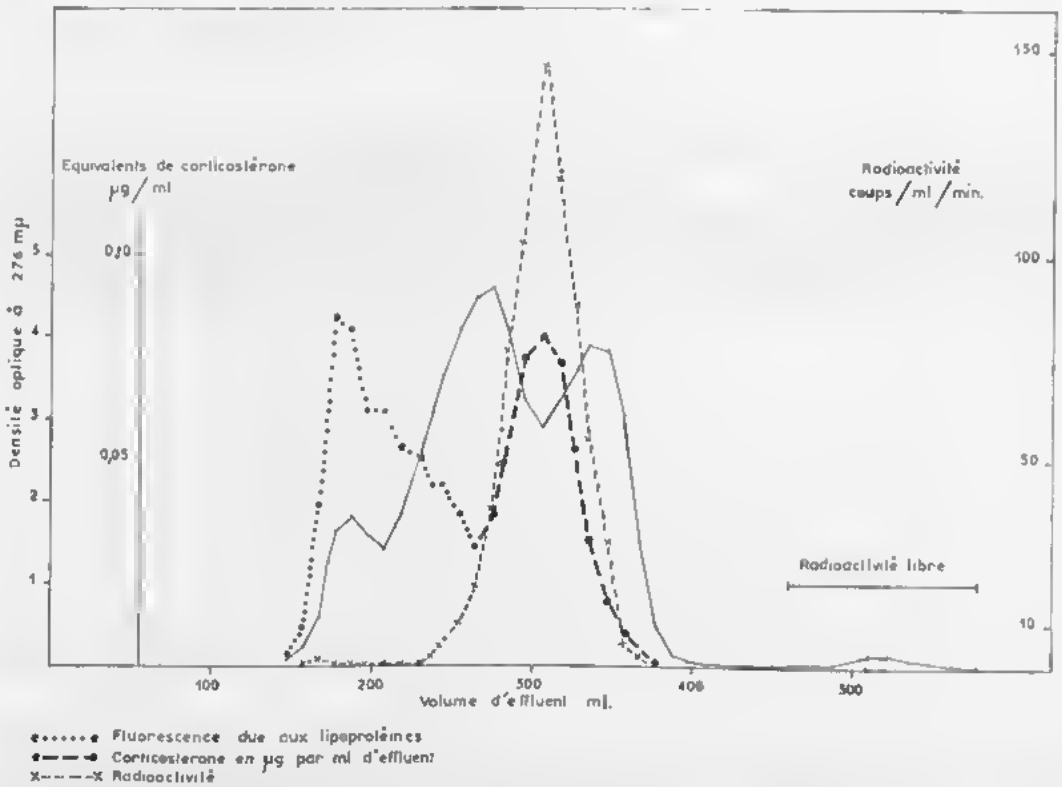


FIG. 4. — Filtration sur Séphadex G 200 de 10 ml de plasma de Rat contenant 3,4 µg de corticostérone endogène et auquel est ajouté 1,35 µg de corticostérone radioactive.

Source : MNHN, Paris

téines, pics A, B et C (fig. 2). Seule la fluorescence associée au pic A évolue, dans le temps, de façon identique à celle de la corticostérone pure. Par contre, la fluorescence des pics B et C augmente avec le temps. La présence d'une opalescence correspondant aux fractions éluées dans la zone du pic C, nous a suggéré que les lipoprotéines plasmatiques pouvaient être responsables de cette fluorescence parasite. Effectivement, les β et α lipoprotéines, séparées par ultra-centrifugation selon un protocole expérimental décrit par ETIENNE et coll. (1963), fluorescent et cette fluorescence augmente avec le temps (tableau 1). La filtration sur gel du plasma résiduel, montre alors la disparition quasi totale des pics B et C sans modification du pic A (fig. 3). De même, l'addition de corticostérone marquée à du plasma qui est ensuite filtré sur Sephadex G 200, montre que la radioactivité est alors associée au pic A, à l'exclusion des pics B et C (fig. 4). Seule une très légère fraction de la radioactivité, inférieure à 1%, est présente dans la zone d'élution des sels. Elle représente la corticostérone libre, non liée aux protéines plasmatiques. La corticostérone liée aux protéines plasmatiques est donc uniquement associée au pic A et la filtration du plasma sur gel Sephadex G 200 nous permet d'éliminer les substances associées aux lipoprotéines responsables de la fluorescence parasite interférant dans le dosage de la corticostérone plasmatique.

A l'aide de cette technique de filtration, nous avons effectué diverses mesures de la corticostérone liée au pic A et libre sur du plasma de Rat normal ou soumis à différentes agressions. Les teneurs plasmatiques ainsi obtenues, comparées à celles fournies par le dosage direct sur le même plasma, nous indiquent que la valeur en équivalent de corticostérone de la fluorescence interférente ne varie pas sensiblement au cours de ces expériences (tableau 2). Elle est égale

	Dosage direct	Sephadex G 200	Fluorescence résiduelle
Rats témoins	19,2	11,5	7,7
Rats anesthésiés à l'éther	30,4	24,1	6,3
Rats anesthésiés 2 fois à l'éther	47,5	40,2	7,3
Rats soumis 48 h. au jeûne + froid.	32,3	22,9	9,4
Rats soumis 72 h. au froid.	42,6	36,6	6,0
Rats soumis 18 jours au froid	17,3	10,5	6,8

TABLEAU 2. — Mesures de la teneur en corticostérone du plasma (µg/100 ml) chez le Rat soumis à diverses conditions expérimentales soit après dosage direct sur le plasma, soit après filtration sur Séphadex G 200 (partie libre + partie liée aux protéines).

en moyenne à 7,2 µg d'équivalent de corticostérone pour 100 ml de plasma. Cette valeur est très voisine de la fluorescence résiduelle obtenue chez le Rat, 24 et 48 heures après surrénalectomie ou hypophysectomie (GUILLEMIN et coll., 1958 ; DONOSO, 1961).

Il apparaît ainsi que, malgré son manque de spécificité, cette méthode de dosage simple et rapide de la corticostérone plasmatique proposée par SILBER et coll. peut être valablement utilisée chez le Rat, les valeurs alors obtenues étant simplement accrues d'une quantité qui peut être considérée comme constante, quelles que soient les conditions physiologiques de l'animal.

Source : MNHN, Paris

Nous avons utilisé cette méthode de dosage dans le cas du Lérot et du Hérisson. Chez ces espèces où l'hydrocortisone est l'hormone corticosurrénalienne prépondérante (paragr. D, p. 90), il est évident que les teneurs plasmatiques en « corticostérone » mesurées, ne sont qu'un reflet assez lointain des valeurs réelles. Elles ne sont données qu'à titre indicatif du sens des variations de la corticostéroïdémie (la fluorescence de l'hydrocortisone est égale au 1/5 de celle de la corticostérone).

Nous avons aussi appliqué cette méthode pour mesurer la corticostérone sécrétée par la surrénale incubée *in vitro*. Nous constatons alors, sur un extrait du liquide d'incubation, que l'évolution de la fluorescence dans le temps est identique à celle de la corticostérone pure. De même la mesure par chromatographie sur papier de la corticostérone contenue dans ces extraits, est en parfait accord avec les résultats obtenus par mesure directe.

2. — Etude de la liaison des corticostéroïdes avec les protéines plasmatiques

Nous avons utilisé la technique de filtration du plasma sur gel Sephadex G 200 (Boulouard et Fontaine, 1964). Les colonnes de Sephadex de 2 cm de diamètre et de 110 cm de longueur sont préparées et utilisées selon Flodin et Killander (1962). Elles sont développées à une température de 4 °C, par une solution de NH_4HCO_3 0,1 M, chaque fraction recueillie ayant un volume de 10,4 ml. La concentration en protéines de l'effluent est estimée par mesure de l'absorption à 276 mμ ; la position des sels (coefficient d'exclusion : 1) est estimée par mesure de la conductivité. La corticostérone a été dosée sur 5 ml de chaque fraction et la 18-hydroxy-11-désoxycorticostérone sur 10 ml de 2 fractions successives (cf. méthodes de dosages).

L'emploi de cette méthode est justifié par l'étude du comportement de la corticostérone endogène du plasma lors de la filtration sur gel, déjà décrite dans le paragraphe précédent (fig. 2, 3 et 4).

La corticostérone endogène liée, ou la corticostérone radioactive ajoutée au plasma, sont associées à une fraction définie se plaçant, après filtration sur G 200, entre les pics de protéines 7 S et 4 S. La position de l'hydrocortisone radioactive ajoutée au plasma humain est identique. Notons qu'au cours de la filtration sur Sephadex G 200 de plasma de Rat, il n'y a pas de dissociation de la corticostérone liée contrairement à ce que nous avons observé dans le cas du plasma humain. La corticostérone pure, placée sur la colonne en solution à 9 ‰ de NaCl et 4 ‰ de méthanol, est légèrement plus retardée que les sels. De même, dans les expériences réalisées avec du plasma, c'est dans cette zone que l'on retrouve un pic faible de corticostérone libre.

3. — Dosage des 17-hydroxycorticostéroïdes et de la 18-hydroxy-11-désoxycorticostérone (18.OH.DOC)

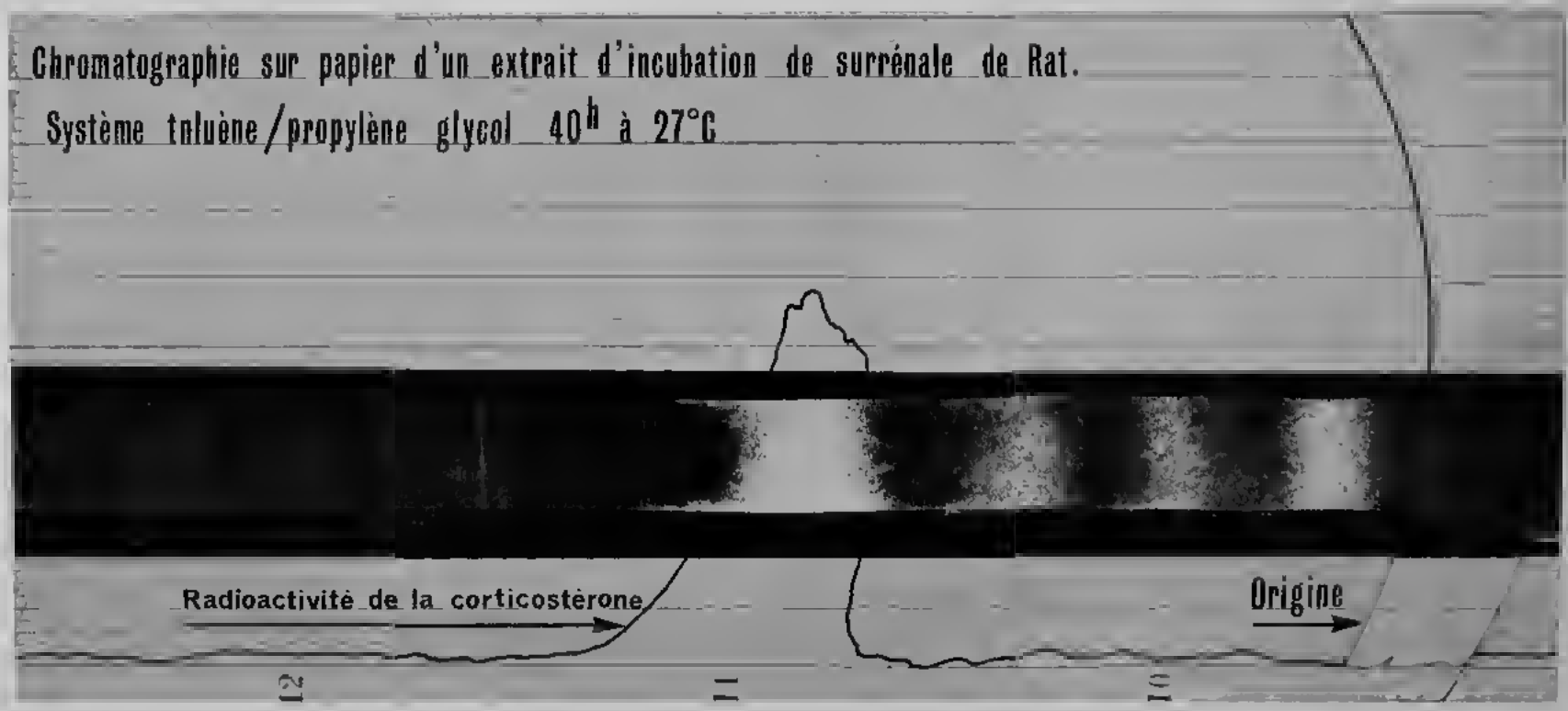
Nous avons utilisé la méthode de Nelson et Samuels (1952). Les résultats obtenus sont excellents à condition d'observer scrupuleusement les conditions établies par les auteurs, Eik-Nes, Nelson et Samuels (1953). Un des points délicats de cette méthode nous paraît être l'activation du Florisil à 600 °C pendant 4 heures. Cette température ne doit pas varier sensiblement. Dans ces conditions, la récupération de l'hydrocortisone ajoutée au plasma est très voisine de 100%. De même, la pureté du chloroforme et du méthanol utilisés, doit être rigoureuse.

Les plasmas de 3 à 4 Rats ou de 4 à 5 Lérots sont groupés pour effectuer chaque dosage.

4. — Chromatographie sur papier

Nous avons utilisé la technique de chromatographie sur papier dans divers systèmes de solvants selon les formules de Bush (1952) ou de Burton et coll. (1951). Par ailleurs, le système méthylcyclobexane/diméthyl formamide proposé par Touchtone et coll. (1959), nous est

Source : MNHN, Paris



BIBL. DU MUSEUM D'HIST. NATUR.

FIG. 5. — Chromatographie sur papier d'un extrait d'incubation de surrénale de Rat. Système toluène/propylène glycol, 40 h à 27 °C.

Source MNHN, Paris

Source : MNHN, Paris

apparu très approprié pour la caractérisation de la corticostérone lorsque celle-ci est en faible quantité, cas du Lérot et du Hérisson, ainsi que pour la mise en évidence de traces de 17-hydroxy-11-désoxycorticostérone. La chromatographie est rendue quantitative par apport au plasma, préalablement à l'extraction chloroformique, d'une dose traceuse de corticostérone et d'hydrocortisone radioactive (marquées en position 4 par le C_{14}), ce qui permet l'évaluation des pertes à la fin des manipulations techniques (méthode de dilution isotopique décrite par Leloup-Hatey (1964) et inspirée de Peterson (1957) ; Bondy et Upton (1957)). La mesure de la radioactivité finale est effectuée en scintillation liquide.

Chaque chromatogramme est photographié sur papier Kodak reflex M 5 sous une lumière monochromatique de 240 mμ obtenue par une lampe germicide Mazda placée sous un écran Corning n° 9 863. Les chromatogrammes sont ensuite passés sous un compteur Geiger-Muller à fenêtre mince (TGC 2-Tracerlab) relié à un intégrateur et à un enregistreur automatique. Les zones de migration de l'hydrocortisone et de la corticostérone sont ainsi localisées d'une part par leur absorption à 240 mμ, et d'autre part par la radioactivité de l'hormone marquée ajoutée au plasma.

Les divers corticostéroïdes sont identifiés par leur Rf dans divers systèmes de solvant, le spectre d'absorption en UV, la réduction du bleu de tetrazolium, la fluorescence en milieu sodique. La fluorescence en milieu sulfurique (Guillemin et coll., 1959) et la réaction de Porter et Silber (1950), outre la caractérisation, permettent le dosage d'une part de la corticostérone, d'autre part de l'hydrocortisone, de la 17-hydroxy-11-désoxycorticostérone et de la 18-hydroxy-11-désoxycorticostérone.

5. — Dosage du glycogène

L'hydrolyse du glycogène en glucose se fait par la méthode de Slosse (1927). Le dosage du glucose formé est effectué par la méthode de Hagedorn et Jensen (1923).

D. — CARACTÉRISATIONS ET DOSAGES DE LA 18-HYDROXY-11-DÉSOXYCORTICOSTÉRONE (18.OH.DOC) CHEZ LE RAT, DES 17-HYDROXYCORTICOSTÉROIDES (17.OH.Cs) ET DE LA CORTICOSTÉRONE CHEZ LE LÉROT ET LE HÉRISSON

La technique de Nelson et Samuel a été conçue à l'origine pour le dosage des 17.OH.Cs. Elle dose ainsi globalement l'hydrocortisone, la cortisone et la 17-hydroxy-11-désoxycorticostérone. L'utilisation de cette méthode dans le cas du Rat, du Lérot et du Hérisson pose le problème de la nature des principaux corticostéroïdes présents dans le plasma, ou sécrétés par la surrénale, chez ces espèces.

1. — Cas du Rat

La surrénale du Rat ne sécrète pas de 17.OH.Cs, ou tout au moins la sécrétion éventuelle de ces corps est si faible qu'elle n'est pas mesurable (Neville et coll., 1968). Ce fait est dû, non à l'absence de 17 α hydroxylase, mais à l'inhibition de l'activité de ce système enzymatique par le système 11 β hydroxylase (Young et Sweat, 1967). Il est par ailleurs reconnu que la corticostérone est le corticostéroïde sécrété en quantité prépondérante chez le Rat (Bush, 1951, 1953). Cependant, il a été maintes fois observé que le plasma et le liquide d'incubation *in vitro* des surrénales de Rat contiennent des chromogènes Porter-Silber, c'est-à-dire des corps réagissant avec le réactif de Porter et Silber (1950), réactif qui permet l'estimation quantitative des 17.OH.Cs. Ce fait rend compte de la présence de « 17.OH.Cs » chez cette espèce, signalée par

Source : MNHN, Paris

divers auteurs avant 1960 (Mac Carthy, 1959 ; Peron, 1960). fl est maintenant démontré (Binmingham et Ward, 1961 ; Peron, 1961) que la 18.OH.DOC est le corticostéroïde donnant lieu à la réaction de Porter et Silber chez le Rat.

Nous allons examiner la validité de la méthode de Nelson et Samuel dans le cas du dosage de la 18.OH.DOC chez le Rat. Les valeurs de 18.OH.DOC obtenues après purification sur papier du liquide de sécrétion *in vitro* des surrénales, ou du plasma, sont comparées aux valeurs données par le dosage de Nelson et Samuel effectué sur des fractions aliquotes de ce liquide d'incubation ou du plasma. Les surrénales et le plasma sont prélevés sur des Rats soumis préalablement 48 heures au jeûne et au froid (4 °C). Ce protocole expérimental élève la sécrétion *in vitro* et la teneur plasmatique des chromogènes Ponter-Silber (Boulouard, 1963, 1966 ; Boulouard et Alexis, 1963).

a) *Sécrétion des surrénales.*

Une première expérience a porté sur les préincubations et les incubations de respectivement 9 et 15 Rats. Ces liquides de sécrétion, après apport de 0,03 microcuries de corticostérone 4-C^{14} correspondant à 0,18 µg de corticostérone stable, sont extraits 3 fois par 1,5 vol. de chloroforme. Ces extraits sont chromatographiés sur couche mince (Eastman Kodak type K. 301. R) dans le système chloroforme pur (Quesenberry et Ungar, 1964). Ce système permet l'élimination des lipides, les corticostéroïdes restant à l'origine. Aprés élution (liquide éluant : 47,5% éthanol, 47,5% acétate d'éthyle, 5% d'eau), les corticostéroïdes sont soumis à chromatographie dans le système toluène/propylène glycol durant 40 h à 27 °C. Après séchage des chromatogrammes, 24 h à 27 °C, 4 bandes d'absorption dans l'ultra violet sont observées (fig. 5). Les Rs (corticostérone) sont de 0,13, 0,38, 0,63 et 1. Elles correspondent à la migration dans ce système de la 18-hydroxycorticostérone, de l'aldostérone, de la 18.OH.DOC et de la corticostérone (Peron, 1961 ; Ward et Birmingham, 1962). Seul l'éluat de la zone d'absorption en UV de Rs 0,63 présente une réaction Porter et Silber positive. Il ne réagit pas avec le bleu de tétrazolium mais l'on observe le dévcloppement lent d'une coloration rose. Les figures 6 et 7 montrent le spectre chromogène Porter et Silber et le spectre d'absorption en UV de cette fraction qui correspond à la 18.OH.DOC.

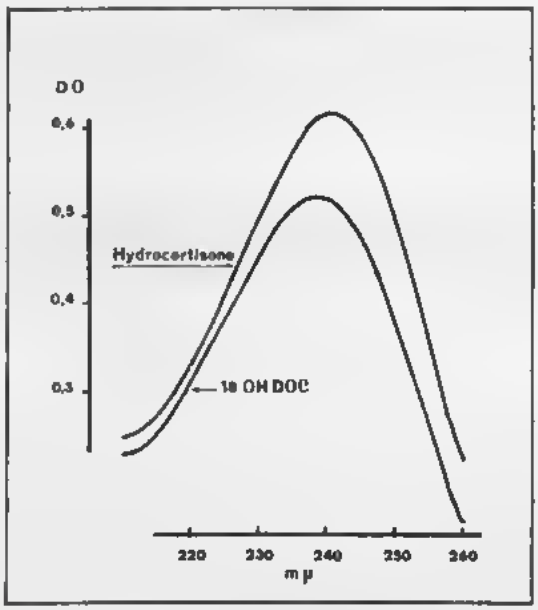


Fig. 6. — Spectre d'absorption en UV de la 18.OH.DOC isolée à partir d'incubation de surrénales de Rat soumis au jeûne et au froid et comparé à celui de l'hydrocortisone. (Environ 10 µg de chaque corticostéroïde en solution dans 1 ml de méthanol).

Source : MNHN, Paris

La mesure de la radioactivité de la corticostérone 4 C^{14} récupérée après les divers stades de récupération, nous permet de calculer la quantité de 18.OH.DOC présente initialement. Le dosage de la 18.OH.DOC est fait par rapport à un étalon d'hydrocortisone et nous appliquons la correction d'ALLEN.

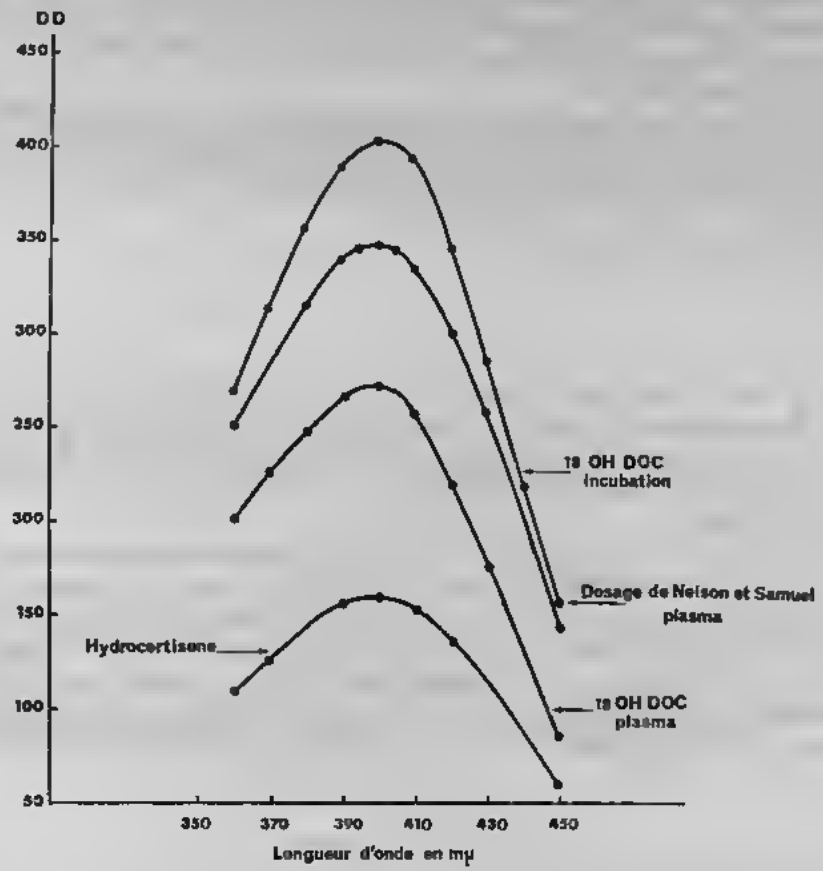


FIG. 7. — Spectres d'absorption après réaction de Porter et Silber : de l'hydrocortisone (1 μg), des CPS du plasma après dosage de Nelson et Samuel (1,6 μg) et de la 18.OH.DOC isolée par chromatographie sur papier à partir d'incubation de surrénales (2,5 μg) ou de plasma de Rat (2 μg).

Dans le cas de la préincubation, nous obtenons une valeur de sécrétion égale à 0,64 μg de 18.OH.DOC par paire de surrénales. Quatre dosages de NELSON et SAMUEL effectués sur des fractions aliquotes donnent des valeurs de 0,58, 0,45, 0,67 et 0,60 μg.

La valeur de sécrétion dans le cas de l'incubation est égale à 2,08 μg de 18.OH.DOC par paire de surrénales. Quatre dosages de NELSON et SAMUEL effectués sur des fractions aliquotes donnent des valeurs de 2,0, 1,90, 1,97 et 2,14 μg.

Une seconde expérience a été effectuée sur les incubations de surrénales de 24 Rats. Le protocole technique est identique. Nous obtenons une valeur de sécrétion égale à 1,62 μg par paire de surrénales. Deux dosages de NELSON et SAMUEL nous donnent des valeurs de 1,35 et 1,54 μg.

b) *Plasma.*

Une première expérience porte sur 93 ml de plasma provenant de 34 Rats. Le protocole technique est identique au cas des incubations, à l'exception d'une partition éther de pétrole/

Source : MNHN, Paris

méthanol à 70%, effectuée prèalablement à la première chromatographie sur couche mince. Après chromatographie dans le système toluène/propylène glycol, seules 2 zones d'absorption dans l'UV, sont observées. La zone la plus polaire de Rs 0,64 (corticostérone) correspond à l'emplacement de la 18.OH.DOC. L'éluat de cette zone donne avec le réactif de Porter-Silber un spectre d'absorption typique, il ne réagit pas avec le bleu de tétrazolium. Après évaluation des pertes par la mesure de la radioactivité de la corticostérone récupérée, nous obtenons une teneur en 18.OH.DOC égale à 26,7 µg pour 100 ml de plasma, qui est très voisine de celles indiquées par 3 dosages de Nelson et Samuel effectués sur des fractions de 6 ml du même plasma : 25,4, 28,8, et 30,7 µg pour 100 ml.

Une autre expérience réalisée sur 51 ml de plasma auquel est ajoutée une dose traceuse de 18.OH.DOC 1-2 H^3 (don gracieux de S. Ulick), donne des résultats semblables. Dosage de la fraction 18.OH.DOC purifiée : 20,8 µg pour 100 ml ; dosage de Nelson et Samuel : 23,3 et 21,4 µg pour 100 ml.

Conclusion.

Chez le Rat, la 18.OH.DOC rend compte de la quasi totalité des valeurs de chromogènes Porter-Silber, du plasma ou du milieu d'incubation des surrénales, obtenues par la méthode de Nelson et Samuel. Ce résultat est en accord avec les observations de Cortes, Peron et Dorfman (1963). Il justifie l'emploi de la méthode de Nelson et Samuel pour le dosage de la 18.OH.DOC chez le Rat.

Notons qu'en l'absence de standard de 18.OH.DOC pure, nos mesures sont effectuées par rapport à un étalon d'hydrocortisone. Pour un poids identique d'hormone, l'intensité de la réaction colorée mesurée à 410 mµ est pour la 18.OH.DOC égale à 61% de celle de l'hydrocortisone (Birmingham et Ward, 1961). De même, selon Cortes, Peron et Dorfman (1963), les valeurs de 18.OH.DOC obtenues aprés la réaction de Porter-Silber et comparées à un étalon de cortisone, doivent être corrigées par un facteur égal à 1,82. Les valeurs de 18.OH.DOC que nous indiquons, ne sont pas rectifiées, elles sont donc très probablement inférieures à la réalité.

2. — Cas du Hérisson

a) *Plasma.*

Le plasma de 13 Hérissons, mâles et femelles, sacrifiés en janvier, soit 292 ml, est extrait 3 fois par le chloroforme aprés apport d'une dose traceuse d'hydrocortisone et de corticostérone 4-C^{14} (0,02 microcuries correspondant à 0,48 µg d'hydrocortisone et 0,44 µg de corticostérone). Cet extrait, après partition éther de pétrole/méthanol à 70%, est soumis à chromatographie successivement dans les systémes éther de pétrole/méthanol/eau et benzéne/méthanol/eau. Le chromatogramme est alors divisé en 2 parties prises, l'une juste après l'origine jusqu'à la zone de la corticostérone exclue, l'autre depuis la zone de la corticostérone jusqu'au front de migration du solvant. La premiére partie est chromatographiée dans le systéme toluène/propylène/glycol. Une photographie en UV du chromatogramme montre nettement une zone d'absorption correspondant à l'emplacement de l'hydrocortisone. La seconde partie est chromatographiée dans le systéme méthylcyclohexane/dimethylformamide. La photographie en UV indique 2 zones d'absorption correspondant à la corticostérone et à la 17-hydroxy-11-désoxycorticostérone.

L'application des tests de caractérisation déjà décrits (méthodes), nous permet de déceler la présence d'hydrocortisone (5 µg/100 ml) et de corticostérone (1,5 µg/100 ml). La fraction correspondant à l'emplacement de la 17-hydroxy-11-désoxycorticostérone présente une absorption caractéristique à 240 mµ, une réaction positive avec le bleu de tétrazolium et la phénylhydrazine en milieu sulfurique. Il semble donc très probable que ce corticostéroïde soit présent en faible quantité (inférieure à 1 µg pour 100 ml) dans le plasma de Hérisson.

Source : MNHN, Paris

b) *Sécrétion des surrénales.*

Nous avons analysé la sécrétion *in vitro* des surrénales de 8 Hérissons. La chromatographie est effectuée dans le système toluène/propylène glycol. Le protocole technique est identique à celui précédemment décrit. Les résultats confirment les données obtenues sur le plasma. Nous caractérisons la sécrétion d'hydrocortisone (4,66 µg par paire de surrénales) et de corticostérone (0,25 µg par paire de surrénales). Les résultats sont résumés sur le tableau 3.

Espèce	Caractéristiques	Corticostéroïdes plasmatiques µg/100 ml			Corticostéroïdes sécrétés in vitro µg/100g de glande		
		F	S	B	F	S	B
Hérisson	Réveillés Janvier	5,0	< 1	1,5	1,95	——	0,10
Lérot	En léthargie ou soumis au réveil Mars	28,2*	——	12,2*	13,32	——	3,02
Lérot	En activité Juillet	24,6*	——	18,1*	12,40	4,18	7,86

Tableau 3. — Corticostéroïdes mis en évidence chez le Lérot. Chromatographie sur papier rendue quantitative par dilution isotopique.
F = hydrocortisone; S = 17-hydroxy-11-désoxycorticostérone ; B = corticostérone.
* Les valeurs plasmatiques indiquées dans le cas dn Lérot sont obtenues par le dosage global des 17.OH.Cs (dosage de Nelson et Samuel) et par le dosage direct de la corticostérone par fluorescence.

Conclusion.

L'bydrocortisone est le corticostéroïde prédominant chez le Hérisson. La corticostérone est présente en quantité 4 fois moins importante dans le plasma et sécrétée en proportion 20 fois plus faible *in vitro*.

3. — Cas du Lérot

En raison de la faible quantité de plasma donnée par chaque individu, il ne nous a pas été possible d'analyser les corticostéroïdes présents dans le plasma chez le Lérot. Cependant, chez cette espèce, les variations des valeurs du taux des 17.OH.Cs et de la corticostérone du plasma au cours du cycle annuel, sont en corrélation avec les valeurs de sécrétion *in vitro* de ces hormones (fig. 8). La sécrétion des corticostéroïdes *in vitro* est donc un reflet qualitatif et quantitatif précis des corticostéroïdes plasmatiques.

Deux séries d'identification sont effectuées, l'une sur 10 Lérots en état d'hibernation et dont la moitié est soumise au réveil, l'autre sur 10 Lérots en activité à l'extérieur du laboratoire et sacrifiés en juillet. La chromatographie est effectuée dans le système toluène/propylène glycol. Le protocole technique est identique à celui décrit dans le cas du Hérisson. Confirmant les résultats positifs de dosage des 17.OH.Cs et de la corticostérone dans le plasma, nous mettons en évidence la sécrétion d'hydrocortisone et de corticostérone. Les résultats sont résumés sur le tableau 3. On observe en outre, chez les animaux sacrifiés en juillet, la présence d'une quantité relativement importante de 17-hydroxy-11-désoxycorticostérone (réaction positive avec le bleu

Source : MNHN, Paris

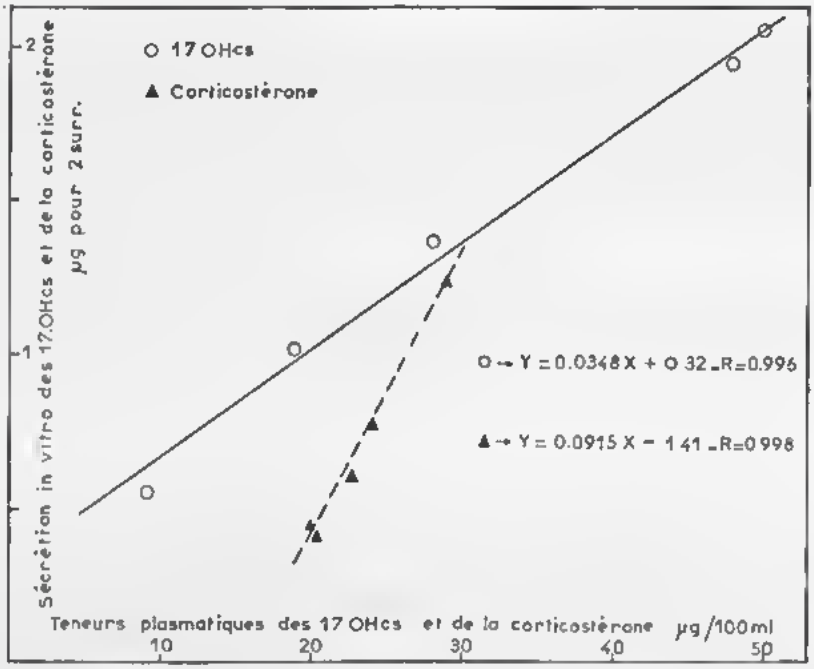


FIG. 8. — Relations entre la sécrétion *in vitro* et le taux plasmatique des 17.OH.Cs et de la corticostérone chez le Lérot au cours du cycle annuel d'activité.

de tétrazolium et la phénylhydrazine en milieu sulfurique). La sécrétion de ce corticostéroïde en juillet, sécrétion non décelée en mars, traduit la répercussion de l'activité sexuelle sur le fonctionnement de la surrénale (BOULOUARD, 1966). (Les variations qualitatives de l'activité cortico-surrénalienne au cours du cycle annuel sont examinées p. 149.) Quantitativement, la valeur d'hydrocortisone observée chez le Lérot hibernant, et la valeur d'hydrocortisone plus celle de 17-hydroxy-11-désoxycorticostérone observée chez le Lérot sacrifié en juillet, sont respectivement égales à 93,5 et 96% des valeurs de 17.OH.Cs obtenues par le dosage de NELSON et SAMUEL, effectué sur des fractions aliquotes du milieu d'incubation. Les 17.OH.Cs sécrétés par la surrénale chez le Lérot en hibernation sont donc constitués essentiellement par l'hydrocortisone. Ces données justifient l'emploi de la méthode de NELSON et SAMUEL pour le dosage des 17.OH.Cs chez cette espèce.

Conclusion.

L'hydrocortisone est le corticostéroïde sécrété par la surrénale de façon prépondérante chez le Lérot. Ce fait est particulièrement net au cours de la période d'hibernation. La sécrétion de corticostérone est alors environ 4 fois plus faible.

Source : MNHN, Paris

PREMIÈRE PARTIE

ACTION DU FROID SUR LA FONCTION CORTICOSURRÉNALIENNE CHEZ LE MAMMIFÈRE HOMÉOTHERME PERMANENT (RAT, COBAYE).

INTRODUCTION

L'accroissement de l'activité corticosurrénalienne suivant l'exposition au froid est un fait classique. De nombreux travaux ont montré l'importance capitale de cette glande endocrine pour la survie de l'animal soumis brutalement à un abaissement de la température environnante. Par exemple, l'ablation des surrénales entraîne rapidement la mort chez le Rat non acclimaté, soumis au froid (SELYE, 1937 *a* ; DESMARAIS et DUGAL, 1948 ; SELLERS, YOU et THOMAS, 1951). Dans ces conditions, l'injection d'extraits corticaux augmente le temps de survie (HARTMAN, BROWNELL et GROSBY, 1931 ; ROOS, 1943 ; SELYE et SCHENKER, 1938 ; TYSLOWITZ et ASTWOOD, 1942). Le pourcentage de survie du nombre des animaux soumis au froid, est fonction de la dose hormonale injectée. Ceci a permis la mise au point de techniques de dosages biologiques (DORFMAN, SHIPLEY et SCHILLER, 1946). La réponse cortico-surrénalienne est donc quantitative, elle est d'autant plus élevée que le froid est plus vif.

Par contre, la surrénalectomie, effectuée après un séjour au froid d'une durée suffisante pour permettre l'acclimatation, c'est-à-dire l'obtention d'un nouvel équilibre physiologique à un niveau de production énergétique élevé, ne détermine pas un besoin en hormones corticosurrénaliennes important. SELYE (1937 *b*), SELLERS, YOU et THOMAS (1951), HÉROUX et HART (1954) ont montré que les besoins en corticostéroïdes chez le Rat acclimaté au froid, ne sont pas plus élevés que chez le Rat acclimaté au chaud. L'animal acclimaté au froid est capable de survivre à un nouvel abaissement de la température du milieu ambiant, température qu'il n'aurait pu supporter initialement. NICHOLLS et ROSSITER (1956), NICHOLLS et coll. (1959) ont alors observé que l'élévation du métabolisme de la surrénale est moins grand chez le Rat acclimaté à une température de 6 °C que chez le Rat acclimaté à 22 °C, lorsque ces animaux sont exposés à — 5 °C.

Ces résultats suggèrent que le maintien de l'augmentation de l'activité corticosurrénalienne n'est plus nécessaire chez l'animal adapté au froid. De plus, une intervention de la corticosurrénale ne paraît même pas indispensable pour assurer le développement de l'acclimatation au froid. En effet, HÉROUX (1955) a indiqué la possibilité du développement d'un certain degré d'adaptation au froid chez le Rat surrénalectomisé, à condition que l'exposition au froid soit graduelle et intermittente.

D'après ces observations expérimentales, l'activité corticosurrénalienne chez le Rat soumis au froid, apparaît donc pouvoir être divisée schématiquement en 2 phases :

— 1) Une phase d'activité accrue de la glande suivant immédiatement l'exposition au froid ;

— 2) Une phase de retour à un niveau d'activité normale ou faible après développement des processus physiologiques de l'acclimatation.

Ces conclusions ont été très généralement déduites de méthodes indirectes de mesure : accroissement du poids des surrénales, diminution de la teneur en cholestérol et en acide ascorbique, métabolisme glandulaire du phosphore, atrophie du thymus, baisse des éosinophiles sanguins. En conséquence, l'aspect quantitatif de la réponse corticosurrénalienne au froid ne pouvait être évalué de façon précise et l'aspect qualitatif de cette réponse était ignoré.

Par ailleurs, l'intérêt de l'étude de l'activité corticosurrénalienne chez l'animal exposé au

Source : MNHN, Paris

froid, est accru par le fait que dans ces conditions, on observe immédiatement un accroissement de la consommation d'oxygène (Depocas, Hart et Héroux, 1957).

Quel est alors le rôle de la fonction corticosurrénalienne dans ces conditions d'élévation du métabolisme énergétique ? On sait, depuis Swingle, Pfiffner et Webster (1931), que les hormones corticosurrénaliennes n'ont pas d'action « thermogène » au sens classique, puisqu'elles ne modifient pas le métabolisme de base. L'existence d'une relation quantitative entre l'intensité de la thermogénèse et l'activité corticosurrénalienne, est cependant suggérée par le fait que la réponse de cette glande endocrine augmente avec la sévérité du froid.

Le but de notre travail est de :

1° Montrer la nature quantitative et qualitative de la réponse corticosurrénalienne chez le Rat soumis au froid ;

2° Envisager le rôle de la fonction corticosurrénalienne au cours des phénomènes physiologiques d'adaptation de l'organisme à une dépense énergétique élevée.

Les résultats de cette étude, outre leur intérêt propre en tant qu'analyse de la fonction corticosurrénalienne chez le Rat, nous permettront, par comparaison, de mettre en relief les analogies et les divergences concernant l'intervention de la corticosurrénale au cours de la léthargie hivernale chez l'homéotherme hibernant, problème que nous aborderons dans la deuxième partie de ce mémoire.

CHAPITRE I

ACTION DE L'EXPOSITION AU FROID SUR L'ACTIVITÉ CORTICOSURRÉNALIENNE CHEZ LE RAT

Au cours de ce chapitre, nous allons analyser l'évolution, en fonction du temps de mise au froid, de divers paramètres de mesures de l'activité corticosurrénalienne : évolution du poids de la surrénale, de la teneur des corticostéroïdes plasmatiques et de la sécrétion glandulaire *in vitro*.

A. — ÉVOLUTION DU POIDS DE LA SURRÉNALE ET DU POIDS CORPOREL CHEZ LE RAT AU COURS DE L'EXPOSITION AU FROID

Il est bien établi qu'il y a toujours hypertrophie de la surrénale lorsqu'un animal est placé dans des conditions défavorables, « stress », d'une certaine durée (Selye et Dosne, 1942; Tepperman et coll., 1943). Il est admis que cette hypertrophie corticosurrénalienne correspond à une activité glandulaire accrue. Toutefois, nous verrons ultérieurement que l'accroissement pondéral de la surrénale ne reflète une augmentation de la sécrétion corticale que lors de la phase initiale de la mise au froid qui précède l'acclimatation de l'animal.

Dans le but d'éliminer les variations du poids des surrénales attribuables aux différences de poids corporels, nous avons calculé les droites de régression poids de la glande / poids corporel pour le groupe de Rats témoins et les groupes de Rats soumis au froid. L'analyse statistique permet alors de comparer les pentes des droites de régression et leurs positions (analyse de covariance). Une pente identique indique que, dans l'intervalle des valeurs examinées, les varia-

Source : MNHN, Paris

tions de poids à l'intérieur des groupes expérimentaux ne sont pas un facteur déterminant une variation de la réactivité corticosurrénalienne suivant l'exposition au froid. Dans ce cas les groupes peuvent être considérés comme homogènes. Des positions différentes des droites de régression indiquent que l'hypertrophie surrénalienne est acquise en réponse à l'exposition au froid, ceci indépendamment du poids de l'animal.

Nous avons examiné l'action de l'exposition à une température de 1 °C, durant des temps variables, sur le poids de la surrénale et le poids corporel chez les Rats mâles, âgés de 7 semaines, élevés à une température de 22° ± 2 °C et d'un poids moyen de 160 g. Notons que nous avons calculé les régressions poids du corps/poids des surrénales à partir du poids initial de l'animal, ceci afin d'éliminer la perte de poids corporel survenant durant la mise au froid, variable suivant chaque individu.

I. — Évolution du poids de la surrénale et du poids corporel au cours des premiers temps de mise au froid

Résultats.

Les résultats sont exposés dans le tableau 4. Ils mettent en évidence les faits suivants :

1° Les pentes des droites de régression poids des surrénales/poids du corps chez les Rats témoins, exposés 24 et 96 heures au froid, sont paralléles. Les Rats utilisés présentent donc une réaction homogène au froid, tout au moins lorsque celle-ci est évaluée d'aprés l'augmentation du poids de la glande.

	Poids corporel initial g.	Poids corporel final g	Poids des surrénales mg.	Droites de régression poids des surrénales/poids corporel initial
Rats témoins (16) ①	154,4 ± 1,95	———	29,27 ± 0,84	$y=0,251x-9,457$ $p<0,05$
Rats 24 h. au froid (16) ②	165,1 ± 2,96	157,5 ± 2,88	38,16 ± 0,84	$y=0,179x+8,60$ $p<0,01$
Rats 48 h. au froid (16) ③	157,1 ± 2,36	146,1 ± 2,92	37,24 ± 0,70	Test t par rapport aux Témoins $p<0,001$
Rats 96 h. au froid (16) ④	166,7 ± 2,41	158,2 ± 2,30	39,13 ± 0,93	$y=0,257x-3,74$ $p<0,01$

TABLEAU 4. — Variations du poids corporel et du poids de la surrénale chez le Rat soumis au froid (0-1 °C) durant 24 48 et 96 h.
Nombre de Rats entre parenthèses.

Analyse de variance :

Groupes 1 et 4	Test de parallélisme	$F = 0,08$	$n = 1,28$	$p > 0,20$
Groupes 1 et 2	Test de parallélisme	$F = 0,42$	$n = 1,28$	$p > 0,20$
Groupes 2 et 4	Test de parallélisme	$F = 0,65$	$n = 1,28$	$p > 0,20$
Groupes 1 et 4	Test de position	$F = 30,2$	$n = 1,29$	$p < 0,01$
Groupes 1 et 2	Test de position	$F = 37,3$	$n = 1,29$	$p < 0,01$
Groupes 2 et 4	Test de position	$F = 0,42$	$n = 1,29$	$p > 0,20$

2° Les positions de ces droites de régression sont, chez les Rats exposés au froid, très significativement différentes ($P < 0,01$) par rapport à celle des Rats témoins. Dans les conditions expérimentales présentes, le froid détermine donc une hypertrophie surrénalienne. Fait notable,

Source : MNHN, Paris

celle-ci est acquise dès les premières 24 heures de séjour à basse température. On n'observe ensuite aucune variation sensible du poids de la glande jusqu'au temps 96 heures.

Cette expérience ayant été effectuée en mai, une reprise de ce travail en décembre nous permet de vérifier la constance de ces données en relation avec l'interférence éventuelle d'un facteur saisonnier. Les données pondérales concernant l'exposition des animaux au froid durant 24, 48 et 96 heures sont identiques aux précédentes (tableau 5). L'hypertrophie de la surrénale est acquise dés les premières 24 heures de mise au froid et se maintient constante jusqu'à 96 heures.

Une corrélation poids des surrénales/poids du corps, établie pour les animaux soumis au froid durant 24, 48 et 96 heures, est très significative :

$$Y = 0{,}267\ X - 3{,}384 \quad R = 0{,}42 \quad dl = 42 \quad p < 0{,}01.$$

La pente de cette droite ne diffère pas sensiblement de celles obtenues antérieurement. La concordance de ces données établies à des époques annuelles différentes, semble bien indiquer l'absence de l'influence d'un fait saisonnier dans les conditions expérimentales présentes.

Parallèlement à l'hypertrophie surrénalienne, nos animaux subissent une perte de poids dès les premières 24 heures et égale à environ 6% du poids du corps. Le poids corporel se maintient ensuite sans changement notable après 48 et 96 heures de mise au froid (tableaux 4 et 5). Notons par ailleurs que la consommation du régime alimentaire qui est en moyenne de 16 g par jour chez les Rats témoins à l'animalerie, atteint d'emblée, dès les premiéres 24 heures, 22 à 25 g chez les Rats soumis au froid.

Discussion.

Ces faits précisent le comportement au froid de nos Rats de souche Wistar par rapport aux données de la littérature (Dugal et Dufour, 1954 ; Héroux et Hart, 1954 *a* ; Héroux, 1961 ; Sellers, 1957). D'après ces auteurs, il est admis en effet que le Rat placé au froid subit une perte de poids durant les 7 ou 10 premiers jours d'exposition au froid. Durant ce temps, il y a augmentation progressive de la consommation de nourriture qui atteint son maximum après 7 ou 10 jours (Hart, 1958). La raison de cette réactivité sensiblement différente de nos Rats au froid tient probablement au fait que les auteurs précédents ont généralement expérimenté sur des Rats de poids relativement élevé et plus âgés que les nôtres. Hannon (1963 *b*) indique que la chute pondérale au froid présente une allure différente chez le Rat jeune, dont l'adaptation est beaucoup plus rapide que chez le Rat relativement âgé.

II. — Évolution du poids de la surrénale et du poids corporel après l'action d'un froid prolongé

Nous avons poursuivi cette étude afin d'examiner les effets d'un froid prolongé, permettant l'acclimatation du Rat á ces nouvelles conditions de température basse. L'établissement de la durée nécessaire pour obtenir cette nouvelle adaptation de l'organisme à une production calorique accrue dépend de l'indice de référence choisi. Ainsi, Sellers et coll. (1951), en mesurant la survie au froid (1,5 °C) du Rat dont le pelage est rasé, observent que l'acclimatation est faible après 14 jours de froid mais est acquise après 4 à 6 semaines. Fregly (1953) en déterminant la vitesse de la chute de température du colon, trouve que l'acclimatation apparait dés 5 à 10 jours. Nicholls et Rossiter (1956), en mesurant l'incorporation du phosphore dans la surrénale aprés l'action d'un froid plus vif (— 5 °C), constatent que le Rat est adapté après un séjour à basse température (3 °C) de 3 à 4 semaines. Héroux et Hart (1954 *b* et *c*) estiment, d'après l'évolution de la chute des éosinophiles dans le sang aprés injection d'A.C.T.H., que 40 à 50 jours de mise au froid sont nécessaires. Nous verrons (paragr. B) que cette dernière

Source : MNHN, Paris

interprétation est erronée. De plus, il faut tenir compte du fait que l'activité corticosurrénalienne décroît naturellement chez le Rat blanc d'élevage en fonction de la croissance corporelle, donc très probablement avec l'âge de l'animal (paragr. E). L'âge du Rat est donc un facteur important dans l'estimation de la qualité et de la durée nécessaire de l'adaptation à une agression (voir HRŮZA et POUPA, 1964).

Résultats.

Nous avons choisi d'effectuer nos mesures après un temps d'exposition au froid de 21 jours. Nous en pouvons établir chez les Rats soumis 21 jours au froid une relation poids des surrénales/poids du corps en raison de variations individuelles très importantes. A ce moment, la majorité de nos animaux a, non seulement récupéré son poids initial, mais repris sa croissance bien qu'à un rythme plus faible que les Rats témoins placés à l'animalerie (tableau 5). Cependant, à ce

Groupes	poids corporel initial g	poids corporel final g.	variations de poids g.	poids des surr. mg.	teneur en corticostéroïdes du plasma µg/100 ml	
					Corticostérone	18OH DOC
Rats témoins (9)	151,7 ± 1,7	———	———	29,4 ± 1,70	19,0 ± 1,32	5,3
Rats 24h. au froid (12)	150,9 ± 1,5	142,2 ± 1,5	− 8,7	37,2 ± 1,22*	30,9 ± 1,70*	14,5
Rats 48h. au froid (12)	150,5 ± 1,3	140,9 ± 1,7	− 9,7	36,5 ± 0,89*	31,0 ± 1,93*	11,5
Rats 96h. au froid (12)	148,5 ± 1,9	139,9 ± 2,4	− 8,5	35,2 ± 0,57*	25,8 ± 1,66*	8,7
Rats (8)	157,2 ± 3,3	185,0 ± 4,4	+ 27,7	39,9 ± 1,08*	18,7 ± 1,45	3,5
3 semaines au froid (4)	152,0 ± 3,3	141,2 ± 10,0	− 10,7	45,7 ± 3,87*	31,9 ± 2,50*	
Rats témoins (4)	150,0 ± 3,5	193,2 ± 4,2	+ 43,2	32,0 ± 1,81	14,9	2,7

TABLEAU 5. — Variations pondérales et activité corticosurrénalienne chez le Rat au cours de l'exposition au froid (0-1 °C).
* Différence très significative par rapport aux témoins $p < 0,01$ ou plus.
Nombre de Rats entre parenthèses.

temps, un certain nombre de Rats n'ont pas retrouvé leur poids antérieur, ou, après cette récupération, perdent à nouveau du poids, indiquant ainsi une non-adaptation. Un examen des valeurs individuelles du poids des surrénales nous permet alors d'observer que l'hypertrophie surrénalienne est d'autant plus importante que la perte de poids est grande. Le calcul nous permet en effet de mettre en évidence une corrélation significative entre la perte ou le gain de poids évalués en fonction du poids initial des animaux et le poids de la surrénale (fig. 9).

$$Y = -0,275\,X + 4,50 \quad R = 0,74 \quad dl = 10 \quad p < 0,01$$

Y = poids des surrénales en mg
X = variation du poids corporel en g/100 g.

Ce résultat suggère que l'activité corticosurrénalienne chez le Rat soumis au froid est d'autant plus grande que la perte de poids est élevée.

Source : MNHN, Paris

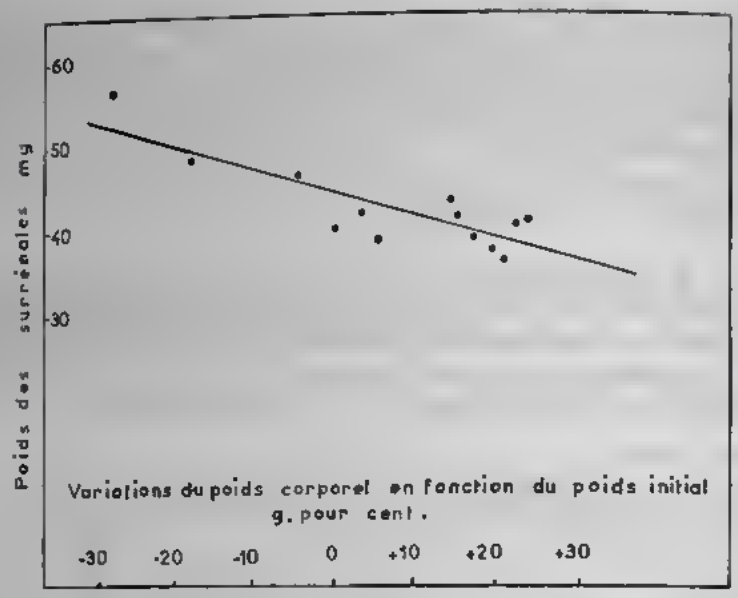


FIG. 9. — Poids des surrénales chez le Rat après trois semaines de séjour au froid en fonction de la variation du poids corporel. $Y = 0{,}275 + 44{,}50$; $R = 0{,}74$; $p < 0{,}01$.

Conclusion.

L'augmentation du poids de la surrénale chez le Rat soumis au froid (1 °C) est acquise dès les premières 24 heures d'exposition à ce facteur. L'acquisition de cette hypertrophie est concomitante de la perte de poids de l'animal. Ces deux valeurs pondérales se maintiennent sensiblement au même niveau jusqu'au temps 96 heures. De plus, chez le Rat soumis à un froid prolongé, l'hypertrophie surrénalienne est inversement proportionnelle à l'augmentation de poids de l'animal.

B. — ÉVOLUTION DE LA TENEUR DES CORTICOSTÉROIDES DANS LE PLASMA AU COURS DE L'EXPOSITION AU FROID CHEZ LE RAT

1. — Action d'un froid modéré chez le Rat adulte

Lors d'une étude initiale, nous avons utilisé des Rats d'un poids moyen de 230 g et âgés de 2 mois 1/2 à 3 mois. Dans ces conditions, la mise à la chambre froide durant 48 heures à une température de 4,5° ± 1 °C de nos animaux, provoque une augmentation de l'activité cortico-surrénalienne relativement modérée.

Résultats.

Nous pouvons observer (tableau 6) que le poids des surrénales n'est que faiblement accru. De même, le taux de la 18.OH.DOC dans le plasma, bien que significativement différent de la valeur obtenue chez les Rats témoins, est du même ordre de grandeur ou inférieur à celui trouvé chez des Rats placés dans des conditions normales (BOULOUARD, 1959, 1963). Seul l'accroissement de la teneur en corticostérone est net. Cependant, chez le Rat, une réponse identique peut être obtenue extrêmement rapidement, simplement sous l'effet d'une agression émotive légère. SCHÖNBAUM (1960) a observé chez le Rat un accroissement de l'activité corticale durant

Source : MNHN, Paris

la première demi-heure de mise au froid, la sécrétion de la corticostérone revenant ensuite au niveau initial. Il est difficile dans ces conditions d'attribuer la réponse corticosurrénalienne au froid à une action spécifique de ce facteur, c'est-à-dire une réponse en relation avec l'augmentation du niveau du métabolisme (voir JONEC et coll., 1966).

	Poids corporel des animaux g	Poids des surr. mg.	Taux des corticostéroïdes plasmatiques µg / 100 ml	
			18 OH DOC	Corticostérone
Rats témoins 22° ± 1°C (21)	228 ± 4,21	37,65 ± 0,85	2,64 ± 0,36 (7)	20,6 ± 1,32 (7)
Rats soumis 48 h. au froid 4°5 ± 1°C (21)	210 ± 4,42	40,35 ± 1,06 p = 0,05	5,40 ± 0,86 (7) p < 0,02	37,03 ± 1,30 (7) p < 0,001

TABLEAU 6. — Action de l'exposition au froid sur le taux des hormones corticosurrénaliennes plasmatiques chez le Rat. Nombre d'animaux et nombre de dosages entre parenthèses. Chaque dosage est effectué sur les plasmas groupés de 4 animaux.

Discussion.

Nous étions donc amenés à conclure, d'après ces premiers faits, que la réponse corticosurrénalienne à un froid de 4,5 °C n'est pas très importante, en particulier en ce qui concerne les variations du poids de la glande et du taux de la 18.OH.DOC dans le plasma. Il nous semble que de nombreux auteurs ont rencontré des difficultés analogues devant la faiblesse de cette réponse. Afin de mettre en évidence une différence plus nette, ils ont souvent comparé les Rats soumis au froid à des Rats acclimatés préalablement au chaud (30 °C).

Cette modération de la réponse corticosurrénalienne au froid nous a paru pouvoir être attribuée, tout au moins en partie, au poids, donc à l'âge du Rat. Nous avons en effet remarqué, lors d'essais préliminaires, que le taux des corticostéroïdes en réponse à une agression, telle l'exposition au jeûne et au froid ou la mise en hypothermie, était beaucoup plus élevé chez le Rat âgé de 6 semaines (poids moyen 150-170 g) que chez le Rat âgé de plus de 2 mois (poids moyen supérieur à 200 g).

A ce sujet, notons que, dès 1930, HARTMAN et THORN avaient indiqué que les besoins en hormones corticales sont plus élevés chez des rats jeunes (75 à 80 g) que chez des Rats adultes. De plus, nous montrerons ultérieurement (paragr. D) que l'activité corticosurrénalienne décroît naturellement chez le Rat en fonction de l'augmentation du poids de l'animal (120 à 220 g). Ces données permettent de mieux interpréter la conclusion de HÉROUX (1955) suivant laquelle l'activité corticosurrénalienne n'est pas nécessaire dans le déterminisme d'un certain degré d'acclimatation chez le Rat. Les conditions expérimentales utilisées par cet auteur sont alors très favorables à la démonstration de sa thèse : Rats adultes, froid modéré. Cette conclusion n'est que partiellement exacte et il est très vraisemblable qu'elle ne pourrait être vérifiée sur des animaux de poids moins élevé ou plus jeunes.

II. — Action d'un froid vif chez le Rat jeune

Résultats.

Les données concernant l'action d'un froid plus vif (0-1 °C) sur l'activité corticosurrénalienne chez des Rats âgés de 6 semaines, sont indiquées sur les tableaux 5 et 7. Dans ces conditions

Source : MNHN, Paris

	Poids corporel initial g.	Poids corporel final g.	Poids des surrénales mg.	Sécrétion in vitro µg/2 surr.		Teneur du plasma en corticostéroïdes µg/100ml	
				Corticostérone	18 OH DOC	Corticostérone	18OH DOC
Rats témoins (10)	171 (-123† / -227)		29,4 ± 1,08	2,05±0,36	1,33±0,17	19,2	3,2
Rats 72h.au froid (9)	146 (-128 / -165)	140 (-119 / -168)	37,8 ± 0,99*	4,07 ± 0,31*	2,55±0,26*	42,6	11,1
Rats 18 j.au froid (10)	149 (-128 / -164)	194 (-165 / -224)	43,1 ± 2,31*	1,57 ± 0,32	1,48± 0,29	17,3	2,1

TABLEAU 7. — Variations du poids corporel et de l'activité corticosurrénalienne au cours de l'adaptation au froid (0-1 °C) chez le Rat.
† Limites du poids corporel dans chaque groupe.
* Différence significative par rapport aux témoins $p < 0,01$.

expérimentales, nous observons alors une nette augmentation des valeurs plasmatiques de la corticostérone et de la 18.OH.DOC. Le maximum de l'élévation du taux de ces corticostéroïdes est atteint dès les premières 24 heures de mise au froid. Ce taux décroît à partir de 96 heures et atteint une valeur légèrement inférieure à celle des témoins aprés 3 semaines de séjour au froid.

Discussion.

L'accroissement des teneurs en corticostéroïdes du plasma est corrélative de l'augmentation du poids des surrénales durant les premières 24 heures. De même chez les Rats adultes étudiés précédemment, la réponse corticosurrénalienne modérée était en relation avec un faible accroissement pondéral de la glande. L'hypertrophie de la surrénale semble donc être un indice valable d'accroissement de l'activité sécrétrice du cortex surrénalien chez le Rat, tout au moins lors de l'étude de la réponse initiale à une agression. En effet, nous remarquons chez les Rats soumis au froid depuis 3 semaines, que le poids de la glande est encore accru par rapport aux premiers jours de mise au froid, tandis que le taux des corticostéroïdes plasmatiques est abaissé. La signification de cette augmentation de poids glandulaire à ce temps, sans rapport avec l'activité sécrétrice (tableau 7), ni même très probablement avec une capacité de réponse accrue, est ambiguë. Nous remarquons chez quelques animaux, aprés 3 semaines de séjour à une température basse, un état de non-adaptation qui est reflété par une perte de poids continue. Dans ce cas, nous avons vu que le poids de la surrénale est plus élevé que chez les animaux adaptés (tab. 5). De même dans ce groupe, le taux de la corticostérone plasmatique est accru par rapport aux Rats placés dans les mêmes conditions mais dont la croissance corporelle a repris. La perte de poids et l'activité corticosurrénalienne semblent donc être des phénomènes physiologiques associés au cours de l'adaptation au froid chez le Rat.

Conclusions.

Le Rat soumis au froid présente une élévation de la teneur plasmatique de la corticostérone et de la 18.OH.DOC qui est maximale dès les premières 24 heures de séjour à basse température.

Source : MNHN, Paris

Cette teneur décroît à partir de 96 heures et atteint une valeur légèrement inférieure à celle des témoins après 3 semaines d'exposition au froid. Nous observons par ailleurs une coïncidence entre la perte de poids et l'accroissement de l'activité corticosurrénalienne, ce qui suggère que l'intervention des corticostéroïdes au cours de la lutte contre le froid est en relation avec la mobilisation des réserves énergétiques corporelles. Nous vérifierons cette interprétation dans le chapitre II.

C. — ÉVOLUTION QUANTITATIVE ET QUALITATIVE DE L'ACTIVITÉ SÉCRÉTRICE DE LA CORTICOSURRÉNALE AU COURS DE L'EXPOSITION AU FROID CHEZ LE RAT

L'accroissement du taux plasmatique des corticostéroïdes au cours des premiers temps de l'exposition au froid chez le Rat est corrélatif de l'hypertrophie surrénalienne, ce qui suggère que l'élévation de la teneur hormonale reflète bien une augmentation de la sécrétion corticosurrénalienne. Cependant, nous avons vu que chez le Rat soumis au froid depuis 3 semaines, le poids des surrénales s'est encore accru tandis que la teneur en corticostéroïdes du plasma est revenue à un niveau légèrement inférieur à celui des témoins. Héroux et Schönbaum (1959) ont montré que lors d'une exposition au froid de longue durée, le maintien à une valeur élevée du poids des surrénales ne traduit pas une activité sécrétrice plus importante. La mesure de la sécrétion des corticostéroïdes par la surrénale incubée *in vitro*, sans apport d'A.C.T.H. endogène qui est un très bon indice de l'activité glandulaire *in situ* au moment du sacrifice de l'animal (voir exposé des techniques), nous permet de préciser la relation entre les variations du taux plasmatique des corticostéroïdes et l'activité glandulaire.

Par cette technique, des données qualitatives et quantitatives peuvent être obtenues chez chaque Rat. Aussi, dans le but d'examiner parallèlement à l'action du froid, l'influence éventuelle de variations dans le poids des animaux sur l'activité corticosurrénalienne (voir paragr. E), nous avons sélectionné à partir d'un ensemble de Rats de même âge (6 semaines), 3 groupes expérimentaux comprenant chacun un échantillonnage d'animaux de poids variés et sensiblement identique dans chaque série (tableau 7).

Les temps de mise au froid (0-1 °C) étudiés, sont de 72 heures et de 18 jours. Le sacrifice de chaque groupe de Rats a été effectué à une semaine d'intervalle, dans l'ordre suivant : Rats soumis 72 heures au froid, Rats témoins, Rats soumis 18 jours au froid. La différence d'âge extrême entre nos animaux au moment du sacrifice est donc de 15 jours.

Résultats.

Les résultats sont groupés dans le tableau 7. Les variations du poids des surrénales et l'élévation du taux de la corticostérone et de la 18.OH.DOC dans le plasma sont analogues à celles observées antérieurement. Suivant l'exposition au froid, nous voyons que la sécrétion de la corticostérone et de la 18.OH.DOC est très significativement augmentée ($p < 0,01$) après 72 heures, elle revient au niveau initial après 18 jours. Ces données sont en accord avec les variations hormonales plasmatiques qui reflètent donc bien l'activité sécrétrice de la glande à ces divers temps. Par ailleurs, nos résultats mettent en évidence que la sécrétion par la surrénale incubée *in vitro* de la 18.OH.DOC et de la corticostérone s'effectue suivant un rapport déterminé chez chaque animal. En effet, le calcul à l'aide des valeurs expérimentales individuelles nous permet de mettre en évidence pour chaque groupe de Rats, l'existence de corrélations très significatives entre la sécrétion de la 18.OH.DOC et de la corticostérone (fig. 10) :

Rats témoins :

$$Y = 0,410\ X + 0,493, \quad R = 0,83, \quad dl = 8, \quad p < 0,01.$$

Source : MNHN, Paris

Rats 72 heures au froid :

$$Y = 0{,}678\ X - 0{,}216, \quad R = 0{,}79, \quad dl = 8, \quad p < 0{,}05.$$

Rats 18 jours au froid :

$$Y = 0{,}863\ X + 0{,}116, \quad R = 0{,}95, \quad dl = 7, \quad p < 0{,}01$$

Y = sécrétion de la 18.OH.DOC en µg/animal ; X = sécrétion de la corticostérone en µg/animal.

Les droites de régression exprimant les rapports de sécrétion de ces corticostéroïdes chez les Rats témoins et chez les Rats exposés 72 heures au froid ne diffèrent pas significativement (analyse de covariance) :

Test de parallélisme :

$$F = 1{,}95, \quad n_1 = 1, \quad n_2 = 15, \quad p > 0{,}10.$$

Test de position :

$$F = 0{,}45, \quad n_1 = 1, \quad n_2 = 16, \quad p > 0{,}20.$$

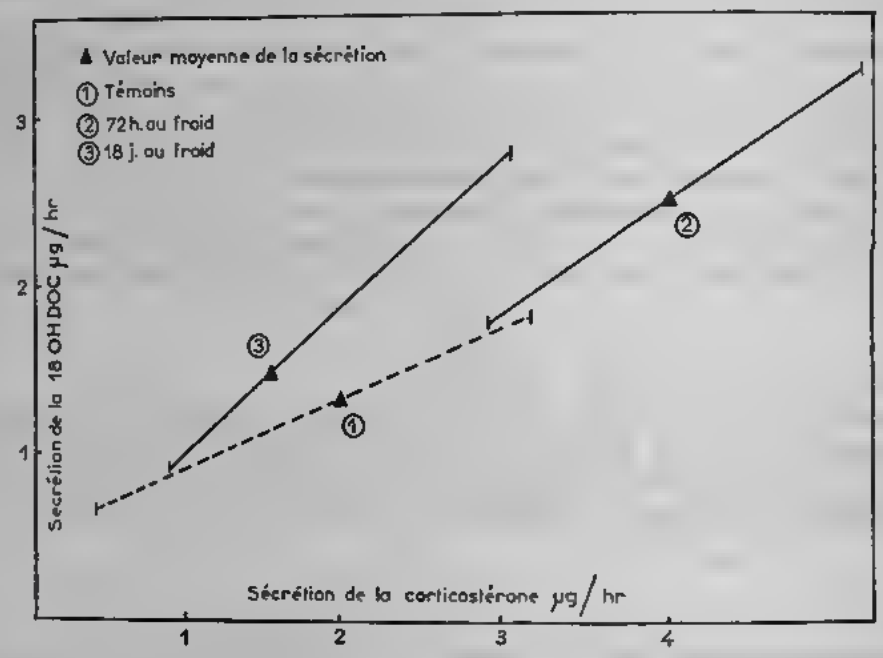


FIG. 10. — Variations corrélatives de la sécrétion de la 18.OH.DOC et de la corticostérone *in vitro* au cours de l'adaptation au froid chez le Rat.

Nous pouvons donc conclure qu'après 72 heures de séjour au froid, la sécrétion corticosurrénalienne est modifiée quantitativement, elle est nettement accrue, mais elle ne diffère pas qualitativement de celle observée chez les Rats témoins.

Par contre, chez les Rats soumis 18 jours au froid, la pente de la droite de régression 18.OH. DOC/B est très significativement différente de celle des Rats témoins : $F = 11{,}3$, $n_1 = 1$, $n_2 = 16$, $p < 0{,}01$, Il apparaît donc au cours de l'adaptation au froid chez le Rat, une modification qualitative de la sécrétion des corticostéroïdes, la sécrétion de la 18.OH.DOC est accrue par rapport à la sécrétion de la corticostérone. Ce fait met en relief l'importance de la 18.OH.DOC chez le Rat soumis au froid.

Source : MNHN, Paris

Conclusions.

Chez le Rat soumis au froid, les variations quantitatives de l'activité sécrétrice de la surrénale *in vitro* sont parallèles aux modifications du taux des corticostéroïdes plasmatiques.

Par ailleurs, il apparaît au cours de l'adaptation au froid une modification qualitative de la sécrétion corticosurrénalienne, la sécrétion de la 18.OH.DOC étant accrue par rapport à la sécrétion de la corticostérone. Ce fait met en évidence ce rôle privilégié de la 18.OH.DOC par rapport à la corticostérone chez le Rat, lors de l'adaptation au froid.

D. — ÉVOLUTION DE L'ACTIVITÉ CORTICOSURRÉNALIENNE EN FONCTION DU POIDS CORPOREL CHEZ LE RAT SOUMIS AU FROID

Nous avons rapporté précédemment (paragr. B) que, chez le Rat exposé au froid, la réponse corticosurrénalienne, estimée suivant les variations du taux des corticostéroïdes plasmatiques, paraît moins importante chez l'animal âgé de 2 mois 1/2 à 3 mois que chez l'animal âgé de 6 semaines. Cette observation nous avait conduit à utiliser très généralement des Rats jeunes, donc de poids relativement faible (150-180 g), afin de mettre plus nettement en évidence les variations de l'activité de cette glande en réponse à diverses agressions. L'utilisation de la technique d'incubation des surrénales *in vitro*, qui fournit des informations qualitatives et quantitatives de l'activité sécrétrice de la glande chez chaque animal, nous permet de mettre nettement en évidence l'influence du poids corporel sur l'activité corticosurrénalienne chez le Rat. Les conditions expérimentales sont identiques à celles décrites dans le paragraphe C.

Résultats.

L'activité corticosurrénalienne chez le Rat diminue naturellement en fonction du poids de l'animal, tout au moins pour des valeurs pondérales variant de 120 à 220 g. En effet, le calcul, à l'aide des valeurs expérimentales individuelles, nous permet de mettre en évidence l'existence de corrélations inverses entre la sécrétion de la 18.OH.DOC par la surrénale et le poids de l'animal (fig. 11).

Rats témoins :

$$Y = -0{,}0126\,X + 3{,}488, \quad R = 0{,}70, \quad dl = 8, \quad p < 0{,}05.$$

Rats 72 heures au froid :

$$Y = -0{,}0347\,X + 7{,}455, \quad R = 0{,}66, \quad dl = 8, \quad p < 0{,}05.$$

Rats 18 jours au froid :

$$Y = -0{,}0349\,X + 8{,}425, \quad R = 0{,}63, \quad dl = 8, \quad p = 0{,}05.$$

Y = sécrétion de la 18.OH.DOC µg/animal ; X = poids du Rat en grammes.

Les pentes de ces droites de régression ne diffèrent pas significativement entre elles ($F = 2{,}48$ et $2{,}52$; $n_1 = 1$; $n_2 = 15$; $0{,}10 < p < 0{,}25$). Il est probable cependant que des mesures plus nombreuses puissent faire apparaître une différence significative entre les Rats témoins et les Rats soumis au froid.

Par contre, en ce qui concerne la corticostérone, nous ne pouvons mettre en évidence, chez les Rats témoins et ceux exposés 72 heures au froid, l'existence d'une corrélation entre la sécrétion de la corticostérone et le poids de l'animal. Celle-ci apparaît cependant dans le groupe de Rats soumis 18 jours au froid :

$$Y = -0{,}0403\,X + 6{,}232, \quad R = 0{,}657, \quad dl = 8, \quad p < 0{,}05.$$

Source : MNHN, Paris

Le manque de corrélation significative entre le poids de l'animal et la sécrétion de la corticostérone chez deux groupes de Rats peut être attribué à la rapidité de l'augmentation de la sécrétion de cette hormone *in vivo* en réponse à une agression (Holzbauer, 1957), ce qui n'est pas le cas de la 18.OH.DOC (voir chap. III). Une légère stimulation de l'axe hypophysocorticosurrénalien au moment du sacrifice de l'animal, pourrait entraîner *in vitro* une sécrétion relativement accrue de corticostérone. Cette stimulation obtenue *in vivo* chez certains animaux augmenterait la variabilité des valeurs *in vitro*.

Quoiqu'il en soit, la relation inverse, activité corticosurrénalienne/poids corporel, reste valable chez l'animal soumis à une agression. Il en découle que la réponse corticosurrénalienne à une agression sera moins grande chez un Rat de poids plus élevé.

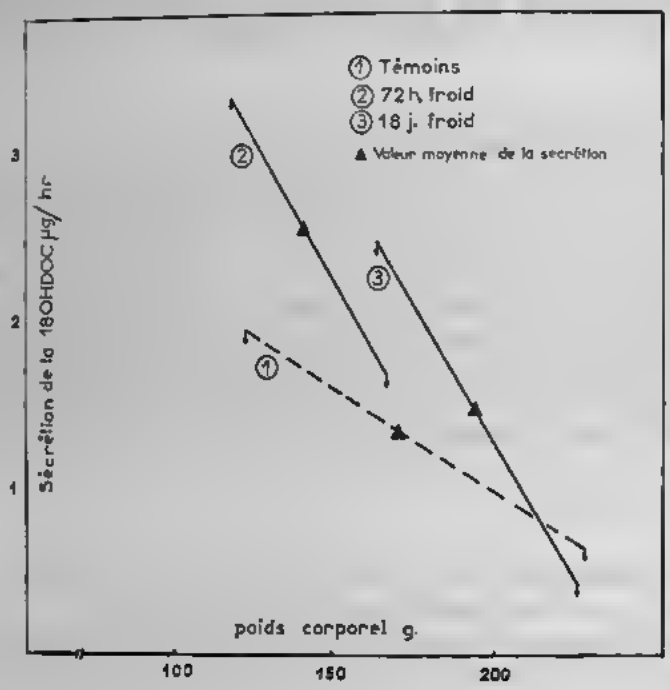


Fig. 11. — Relation entre la sécrétion *in vitro* de la 18.OH.DOC et le poids corporel chez le Rat au cours de l'adaptation au froid.

Discussion.

Ces observations sur la diminution de l'activité corticosurrénalienne chez le Rat en fonction du poids de l'animal sont à rapprocher des données établies sur le temps de survie du Rat après surrénalectomie (Revne par Gaunt et Chart, 1962 ; Hofmann et Sobel, 1962). Il est reconnu que la survie du Rat après surrénalectomie est en fonction de l'âge de l'animal, elle augmente jusqu'à l'âge de 4 mois (Cowie, 1949). Hartman et Thorn (1930) ont indiqué que les besoins en corticostéroïdes aprés surrénalectomie sont beaucoup plus importants chez le Rat jeune. D'après ces données de la littérature et nos résultats, la susceptibilité remarquable du Rat blanc d'élevage à survivre à l'ablation des surrénales pourrait être attribuée à une diminution naturelle de l'activité corticosurrénalienne au cours de la croissance, le développement de surrénales accessoires étant très incertain chez cette espéce (Gaunt et Eversole, 1949). Les conditions d'élevage standardisées du Rat blanc à l'animalerie (température constante, alimentation régulière à volonté) peuvent être responsables, tout au moins en partie, de cette décroissance naturelle de l'activité corticosurrénalienne.

Ces observations nous permettent de mieux interpréter les résultats de Héroux et Schönbaum (1959). Ces auteurs ont mis en évidence une différence de la réponse corticosurrénalienne

Source : MNHN, Paris

au froid entre le Rat placé à une température extérieure fluctuante et le Rat placé à la chambre froide à une température constante. Par opposition aux Rats acclimatés à un froid constant, les Rats soumis 3 mois aux conditions de température extérieure sévissant en hiver, ont une activité corticosurrénalienne légérement accrue. Or les Rats placés à l'extérieur sont de poids plus faible que les Rats placés au froid à température constante. La différence de sécrétion observée, faible par ailleurs, peut donc d'après nos résultats être simplement attribuée à la différence pondérale et non au facteur froid.

Conclusion.

L'activité corticosurrénalienne, estimée soit par la sécrétion de la 18.OH.DOC, soit par la sécrétion de la corticostérone, décroît naturellement chez le Rat en fonction de l'élévation du poids corporel (120-220 g). Cette relation reste valable chez le Rat soumis au froid. La réponse corticosurrénalienne à une agression est donc plus importante chez un Rat de poids plus faible.

E. — DISCUSSION

Nos résultats mettent en évidence que chez le Rat soumis au froid l'intervention de la fonction corticosurrénalienne se manifeste essentiellement durant la première phase d'acclimatation.

L'accroissement de la production de chaleur à ce stade est, pour sa plus grande part, d'origine musculaire (frisson) (Chatonnet, 1959 ; Hart, 1963) et l'on observe une perte de poids. Ce dernier fait traduit la mobilisation des réserves énergétiques corporelles nécessaires pour permettre le maintien de l'élévation du métabolisme, particulièrement au niveau du muscle. En effet, le Rat ne peut compenser immédiatement par un accroissement de sa consommation alimentaire l'augmentation de sa dépense énergétique (Héroux, 1961). Dans le foie, la mobilisation des métabolites est alors reflétée par un abaissement marqué du glycogéne et une accumulation de lipides (De Wied, 1953 ; Felts et Masoro, 1959). Ces modifications indiquent que le foie forme activement par la gluconéogénèse et la glycogénolyse le glucose sanguin qui est utilisé à un rythme accru par le tissu musculaire. Cette sortie soutenue et élevée du glucose hépatique provoque une augmentation de la glucose-6-phosphatase, enzyme qui est directement concerné dans la libération du glucose libre (Hannon, 1963 *a*).

D'un point de vue biochimique, la balance calorique négative qui caractérise le premier stade de l'acclimatation est tout à fait similaire à celui produit par le jeûne (Hannon, 1963 *b*). En effet, dans chaque cas, il y a une réduction des réserves du glycogène et un accroissement des acides gras dans le foie. De plus, Ashmore et coll. (1954), Weber et Cantero (1954) ont montré que le jeûne conduit à un accroissement de la glucose-6-phosphatase similaire à celui observé après 2 jours d'exposition au froid (Hannon et Vaughan, 1961). Or nos résultats indiquent que l'accroissement de l'activité corticosurrénalienne est concomitant de la perte de poids de l'animal. Cette activité semble même d'autant plus grande que l'amaigrissement est important (fig. 9). Il a été montré par ailleurs, que les glucocorticoïdes provoquent une augmentation de la glucose-6-phosphatase (Weber et coll., 1956).

L'ensemble de ces faits suggère que l'un des rôles de la fonction corticosurrénalienne chez le Rat soumis au froid serait de pourvoir par le mécanisme de la gluconéogénèse aux besoins accrus de l'organisme en glucose. Cette interprétation sera discutée au cours du prochain chapitre, dans lequel nous préciserons les rapports entre l'activité corticosurrénalienne et la perte de poids de l'animal.

Source : MNHN, Paris

F. — CONCLUSIONS

L'étude des variations de divers paramètres de mesure de l'activité corticosurrénalienne au cours de l'adaptation au froid chez le Rat, indique que l'accroissement de l'activité glandulaire est acquise d'emblée dès les premières 24 heures de séjour à basse température et se maintient ensuite constante jusqu'à 72-96 heures.

Durant cette période, nous observons une élévation du poids de la surrénale, un accroissement de la teneur plasmatique en corticostérone et en 18.OH.DOC qui est corrélatif d'une augmentation de la sécrétion de ces hormones.

Après 3 semaines d'exposition au froid, l'activité glandulaire est revenue à un niveau voisin de celui existant initialement. Nos données montrent, en outre, une diminution naturelle de l'activité corticosurrénalienne au cours de la croissance du Rat.

Par ailleurs, nos résultats mettent en évidence l'intervention privilégiée de la 18.OH.DOC au cours de l'adaptation au froid du Rat : la sécrétion de la 18.OH.DOC est augmentée par rapport à la sécrétion de la corticostérone après 18 jours de froid, malgré un retour à un niveau semblable à celui des témoins du taux plasmatique de ces corticostéroïdes.

CHAPITRE II

ACTION DE L'EXPOSITION AU JEUNE ET AU FROID SUR L'ACTIVITÉ CORTICOSURRÉNALIENNE CHEZ LE RAT ET LE COBAYE

Nos résultats précédents nous suggèrent que l'accroissement de l'activité corticosurrénalienne qui se produit au cours de la phase initiale d'adaptation au froid, est en relation avec la perte de poids de l'animal, donc avec la mobilisation des réserves corporelles.

Afin de préciser l'existence d'une relation entre la chute pondérale et l'activité corticosurrénalienne, nous étions amené à étudier la sécrétion des corticostéroïdes chez des animaux présentant une perte de poids variable. L'action du froid seul ne peut que difficilement produire de tels effets, sinon au bout de temps divers, rendant l'interprétation des résultats difficile, par suite de la surimpression de phénomènes d'acclimatation par exemple. L'exposition au jeûne et au jeûne plus froid nous fournit de bonnes conditions expérimentales pour l'étude de ce problème : perte de poids variable selon l'animal, le facteur temps étant bien défini.

Au moment où nous avons abordé ce travail, l'action du jeûne sur l'activité corticosurrénalienne était interprétée de façon contradictoire (Selye, 1950 ; Ershoff, 1952). L'amaigrissement induit soit par un jeûne total, soit par une sous-alimentation chronique, paraissant déterminer des effets opposés. Ainsi Mulinos et Pomerantz (1940) observent une hypertrophie surrénalienne chez le Rat soumis au jeûne. Par contre, un jeûne partiel détermine une atrophie de la glande (Jackson, 1917 ; Mulinos et Pomerantz, 1941 ; Cameron et Carmichel, 1946), ou bien est sans action (Rivero-Fontan et coll., 1952). D'après D'Angelo et coll. (1948), le Cobaye soumis au jeûne présente une hypertrophie de la surrénale, de même que le Rat. Cependant, l'accroissement du poids de la glande chez le Cobaye est représenté par une augmentation du contenu solide, chez le Rat elle correspond à une augmentation de la teneur en eau. Une sous-alimentation chronique est associée chez le Rat à une atrophie de la surrénale et l'on observe une diminution de l'épaisseur de la zone fasciculée (Baker, 1952).

Source : MNHN, Paris

D'après ces données, il nous apparaît que le fait essentiel de l'action du jeûne sur l'activité corticosurrénalienne ne serait pas lié à l'importance de la perte de poids en elle-même, puisqu'un amaigrissement très important provoqué chez le Rat par une sous-alimentation chronique ne semble pas induire une hyperactivité corticale, bien au contraire, mais à l'intensité de cet amaigrissement, c'est-à-dire la perte de poids dans un temps donné, limité afin de ne pas permettre l'adaptation de l'animal à des conditions physiologiques de déficit chronique de la balance énergétique. Ceci rend compte des difficultés qui ont pu apparaître dans la compréhension du rôle de la fonction corticosurrénalienne lors des conditions de mobilisation des réserves corporelles et explique les contradictions des auteurs sur les effets du jeûne.

Nos résultats sont en accord avec cette interprétation. Ils mettent en évidence un accroissement très important de l'activité corticosurrénalienne chez le Rat soumis au jeûne et au jeûne plus froid. Une étude ultérieure sur le Cobaye montrera la généralité de cette action du jeûne et du froid chez le mammifère homéotherme permanent de petite taille.

A. — ACTION DU JEUNE ET DU FROID CHEZ LE RAT

Nous avons utilisé des Rats âgés de 7 à 8 semaines et d'un poids moyen de 180 g. L'expérimentation sur le jeûne seul a été effectuée à l'animalerie (température comprise entre 21 et 23 °C), les animaux soumis au jeûne plus froid étant mis à la chambre froide (température 4,5° ± 1 °C).

1) Étude in vivo

Résultats.

Les données concernant l'influence de l'action du jeûne et du jeûne plus froid sur le taux de la 18.OH.DOC plasmatique sont résumées sur la figure 12. Les résultats de deux expériences,

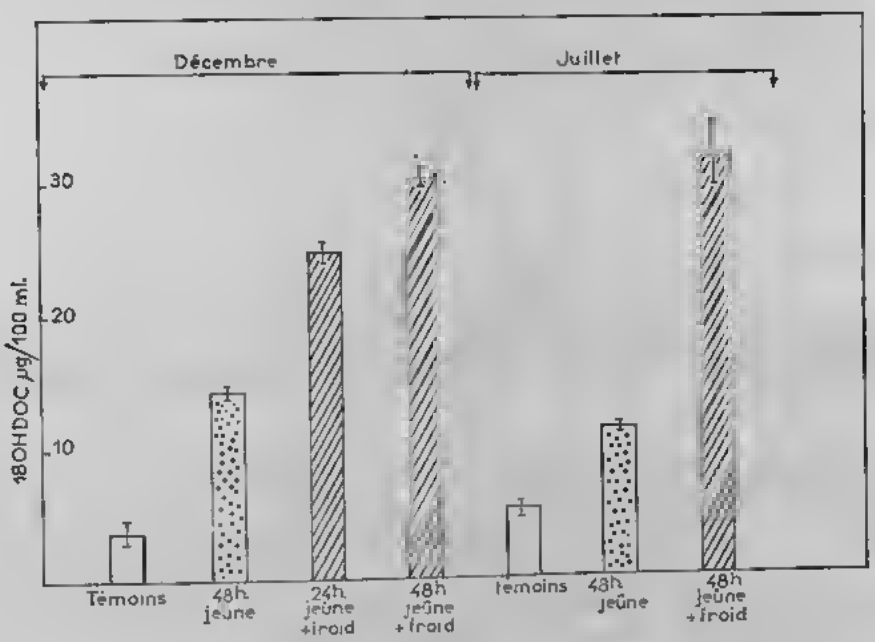


Fig. 12. — Action de l'exposition au jeûne et au jeûne + froid sur le taux plasmatique de la 18.OH.DOC chez le Rat.

Source : MNHN, Paris

l'une réalisée en décembre, l'autre en juillet, sont groupés. Le jeûne seul détermine une augmentation très nette de la teneur de la 18.OH.DOC dans le plasma. Le froid ajouté au jeûne provoque un accroissement encore plus marqué du taux de la 18.OH.DOC. Ces variations, comparées à la teneur en 18.OH.DOC du plasma chez le Rat normal, ou bien entre les valeurs obtenues chez le Rat soumis aux différentes conditions physiologiques : 48 heures de jeûne, 24 heures de jeûne plus froid, 48 heures de jeûne plus froid, sont toutes hautement significatives ($P < 0{,}001$). Le phénomène reste identique au cours des deux saisons étudiées.

Parallèlement, nous observons une hypertrophie des surrénales (Boulouard, 1960) (tableau 8). Calculée en fonction du poids absolu des glandes, celle-ci est statistiquement significative dès 48 heures de jeûne seul ($P < 0{,}05$), ainsi qu'après 24 et 48 heures de jeûne et d'exposition au froid ($P < 0{,}001$). Cette hypertrophie corticosurrénalienne est en corrélation avec les valeurs plasmatiques de la 18.OH.DOC : $R = 0{,}87$, $dl = 23$ (fig. 13). Cette association des

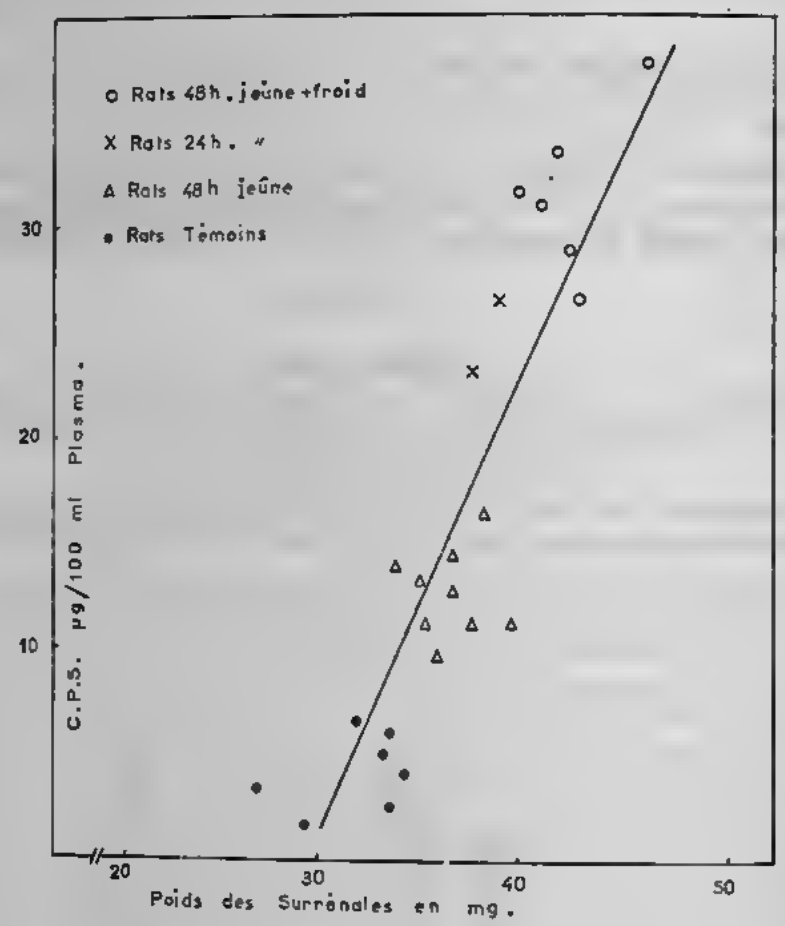


Fig. 13. — Variations du taux plasmatique de la 18.OH.DOC en fonction du poids des surrénales chez le Rat soumis au jeûne et au jeûne + froid.

variations pondérales de la surrénale et du taux de la 18.OH.DOC, semble bien indiquer que l'élévation du taux des corticostéroïdes plasmatiques reflète une sécrétion corticosurrénalienne accrue qui apparaît dans des conditions d'amaigrissement important de l'animal.

L'examen du tableau 8 nous permet de préciser ces données. Il nous montre d'une part que l'élévation de la corticostérone plasmatique est concomitante de l'augmentation de la 18.OH. DOC et que, d'autre part, l'élévation du taux des glucocorticoïdes est d'autant plus importante que la perte de poids subie est marquée.

Source : MNHN, Paris

	Poids corporel initial g.	Poids corporel final g.	Poids des surrénales mg.	18 OH DOC µg/100 ml	Corticostérone µg/100 ml
Ⓐ Rats témoins 22°C ± 2	175 ± 4,7 (12)	———	33,5 ± 1,04 (12)	5,3 ± 0,55 (3)	26,7 ± 0,45 (3)
Ⓑ Rats soumis 48h. au jeûne 22°C ± 2	173 ± 3,3 (12)	144 ± 3,1 (12)	37,4 ± 1,25 (12) A_B p < 0,05	11,2 ± 0,41 (4) A_B p < 0,001	34,6 ± 1,89 (4) A_B p < 0,02
Ⓒ Rats soumis 48h. au jeûne + froid 4°5 C ± 1	181 ± 2,7 (16)	136 ± 2,1 (16)	43,3 ± 0,75 A_C p < 0,001 B_C p < 0,001	31,9 ± 2,41 (4) A_C p < 0,001 B_C p < 0,001	46,8 ± 3,56 (4) A_C p < 0,01 B_C p < 0,05

TABLEAU 8. — **Action du jeûne et du jeûne conjugué avec l'exposition au froid sur le taux de la 18.OH.DOC et de la corticostérone du plasma chez le Rat.**
Nombre de Rats et de dosages entre parenthèses.

Le calcul à l'aide des valeurs expérimentales individuelles obtenues dans chaque groupe expérimental (témoins, jeûne et jeûne plus froid) confirme cette interprétation. En effet, il fait apparaître :

a) Une corrélation entre le taux de la 18.OH.DOC et celui de la corticostérone dans le plasma :

$$Y = 1{,}072\,X - 22{,}41, \quad R = 0{,}84, \quad dl = 9, \quad p < 0{,}001 ;$$

Y = taux de la corticostérone en µg/100 ml ; X = taux de la 18.OH.DOC en µg/100 ml.

La réponse corticosurrénalienne à l'agression du jeûne et du jeûne plus froid s'exprime donc par une élévation associée du taux de ces corticostéroïdes.

b) Une corrélation entre l'amaigrissement de l'animal et le taux de la 18.OH.DOC :

$$Y = 2{,}453\,X - 29{,}74, \quad R = 0{,}96, \quad dl = 5, \quad p < 0{,}001 \text{ (fig. 14)} ;$$

Y = taux de la 18.OH.DOC en µg ; X = perte de poids en g pour 100 g de poids initial.

Ce fait indique que dans des conditions de dépense énergétique élevée entraînant une consommation importante des réserves métaboliques de l'animal, l'accroissement du taux de la 18.OH.DOC plasmatique est proportionnel à la perte de poids de l'animal.

Un des faits marquants de cette étude est l'accroissement considérable de la teneur plasmatique de la 18.OH.DOC (5 à 10 fois la valeur initiale) alors que le taux de la corticostérone est sensiblement triplé. Or, nous avons montré (BOULOUARD, 1963) (tableau 11, chap. III) que la réponse corticosurrénalienne à une agression banale, très rapide chez le Rat, s'exprime uniquement par une élévation de la teneur en corticostérone du plasma, aucun changement notable du taux de la 18.OH.DOC n'apparaissant alors. Par contre, dans les conditions présentes d'agression intense et prolongée, nous voyons apparaître une élévation simultanée du taux de ces hormones. Cette différence de réponse au niveau plasmatique semble indiquer un métabolisme différent pour ces corticostéroïdes et par conséquent suggère une action physiologique

Source : MNHN, Paris

différenciée de ces hormones. A l'appui de cette hypothèse nous avons observé précédemment chez le Rat soumis au froid et nourri, une adaptation qualitative de la sécrétion corticosurrénalienne. Des données exposées ultérieurement (chap. III) confirmeront cette interprétation.

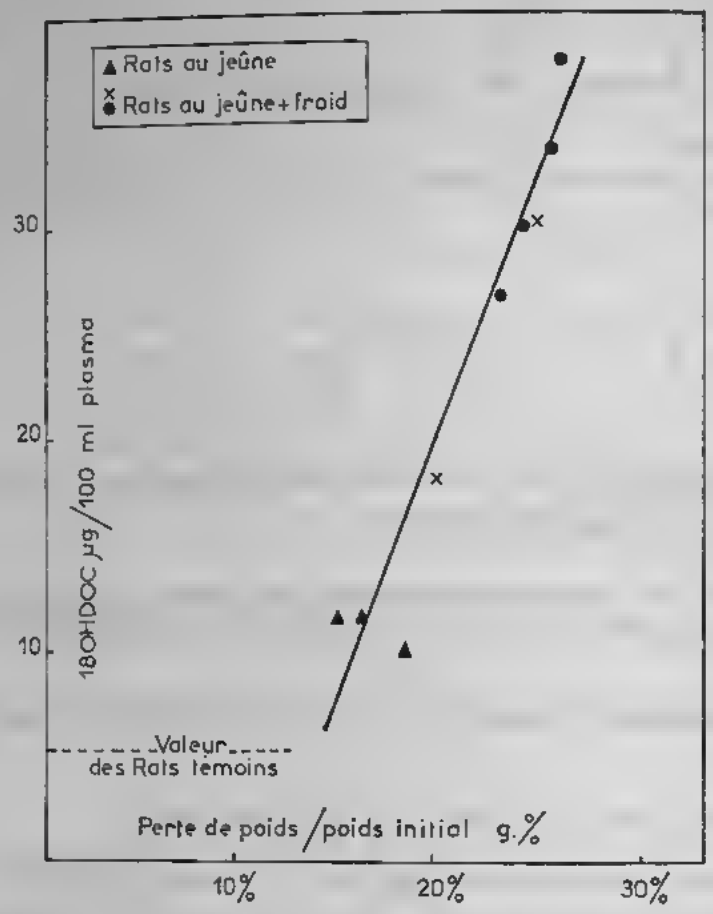


FIG. 14. — Corrélation entre le taux plasmatique de la 18.OH.DOC chez le Rat soumis 48 h soit au jeûne, soit au jeûne + froid, et la perte de poids corporel.
× : valeurs obtenues sur 2 groupes de 45 à 60 Rats, d'un poids moyen initial de 181 à 194 g.

Conclusions.

L'exposition au jeûne et au jeûne plus froid du Rat détermine une élévation corrélative du taux plasmatique de la 18.OH.DOC et de la corticostérone. L'accroissement du taux de ces hormones est proportionnel à la fois à l'hypertrophie de la surrénale et à la perte de poids de l'animal.

2) Étude in vitro

L'élévation très importante de la teneur en corticostéroïdes du plasma sous l'effet du jeûne ou du jeûne plus froid est proportionnelle à l'hypertrophie des surrénales (fig. 14). Cette relation semble bien indiquer une sécrétion accrue du cortex surrénalien dans les conditions de mobili-

Source : MNHN, Paris

sation intense des réserves de l'organisme. En effet, cet accroissement pondéral de la glande est acquis trés rapidement (24 heures) et nous avons montré que chez le Rat nourri, l'hypertrophie surrénalienne qui se développe au cours des premiers temps d'exposition au froid traduit bien alors une sécrétion accrue. Cependant, il est à présent bien connu que la teneur plasmatique en corticostéroïdes est la résultante de plusieurs facteurs : sécrétion hormonale, consommation par les tissus (?), inactivation par le foie (YATES et URQUHART, 1962). Ces auteurs font nettement apparaître le rôle essentiel du foie dans la régulation du taux plasmatique des corticostéroïdes (YATES, 1958 ; YATES et coll., 1958 *a*, *b*). Le taux des bormones circulantes serait déterminé non par l'axe hypotbalamus-hypophyse-surrénale, mais par l'axe foie-hypothalamus-hypophyse-surrénale. Or un jeûne de 18 heures provoque une baisse de 60% du taux d'inactivation des hormones corticosurrénaliennes par le foie. La prolongation du jeûne ne modifie pas par la suite ce taux d'inactivation (HERBST et coll., 1960). Ainsi, suivant ces indications de la littérature, quelle est la part de la sécrétion corticosurrénalienne après 48 heures dans l'élévation du taux des corticostéroïdes chez le Rat soumis au jeûne et au froid ?

L'étude de la sécrétion hormonale *in vitro* nous permet d'analyser ce problème. Elle mettra par ailleurs nettement en évidence l'aspect qualitatif de la réponse corticosurrénalienne, déjà suggéré au niveau plasmatique par la différence de l'accroissement du taux de la 18.OH.DOC et de la corticostérone.

L'âge des Rats, les conditions thermiques de mise au jeûne et au froid durant 48 heures sont identiques aux données précédentes. Rappelons que les valeurs de la pré-incubation reflètent l'activité sécrétrice de la glande *in situ* immédiatement avant le sacrifice de l'animal, les valeurs de l'incubation représentent la capacité de réponse de la surrénale à une stimulation par l'A.C.T.H. (30 mU d'A.C.T.H. Organon ; voir techniques).

Résultats.

Nos résultats montrent les faits suivants :

a) Au cours de la pré-incubation (tableau 9) seule la sécrétion de la 18.OH.DOC est augmentée de façon significative ($P < 0,02$) chez le groupe de Rats soumis au jeûne plus froid

	Poids initial des animaux g.	Poids des surrénales mg.	Préincubation		Incubation	
			Corticostérone µg/2 surr.	18OHDOC µg/2 surr.	Corticostérone µg/2 surr.	18OHDOC µg/2 surr.
Rats témoins (12)	175 ± 4	33,93± 0,82	0,67 ± 0,08	0,69± 0,08	2,07 ± 0,06	1,35 ± 0,10
Rats soumis au jeûne et au froid (19)	177 ± 3 *	39,19± 0,73**	1,15 ± 0,13	1,07 ± 0,10**	4,30 ± 0,44**	2,65 ± 0,17**

TABLEAU 9. — Sécrétion *in vitro* de la corticostérone et de la 18.OH.DOC par les surrénales de Rats normaux et soumis 48 h au jeûne et au froid.
Nombre de Rats et de dosages entre parenthèses.
* Poids avant la mise au jeûne et au froid.
** Différences significatives par rapport aux témoins $p < 0,02$ et $p < 0,01$.

comparé aux Rats témoins. Les rapports de sécrétion corticostérone/18.OH.DOC qui sont de 1,34 chez les Rats témoins et de 1,08 chez les Rats soumis au jeûne plus froid sont significa-

Source : MNHN, Paris

tivement différents ($p < 0,01$). Ces deux faits concordants traduisent la sécrétion accrue de la 18.OH.DOC au cours de l'exposition au jeûne et au froid du Rat.

b) Au cours de l'incubation (tableau 9) une dose de 30 mU d'A.C.T.H. provoque une augmentation de la sécrétion de la corticostérone et de la 18.OH.DOC. Cette augmentation est beaucoup plus importante dans le groupe de Rats soumis au jeûne et au froid que dans le groupe de Rats témoins ($p < 0,001$). Les surrénales de Rats soumis au jeûne et au froid sont donc plus sensibles à une stimulation hypophysaire que les surrénales de Rats témoins. Cette réponse accrue indique par ailleurs que, malgré une teneur hormonale plasmatique très importante, corrélative d'une hypertrophie glandulaire marquée, la surrénale n'est pas épuisée. Elle garde intacte sa capacité fonctionnelle.

c) Nous avons montré précédemment (chap. I, parag. *c*) que dans le cas du Rat exposé au froid seul, la sécrétion de la 18.OH.DOC et de la corticostérone par la surrénale incubée *in vitro*, s'effectue suivant un rapport déterminé, identique pour chaque animal. Ce fait est confirmé dans les conditions expérimentales présentes. Dans la limite des variations individuelles observées, le calcul nous permet de mettre en évidence l'existence de corrélations très significatives entre la sécrétion de la corticostérone et de la 18.OH.DOC, respectivement au cours de la pré-incubation et de l'incubation (fig. 15).

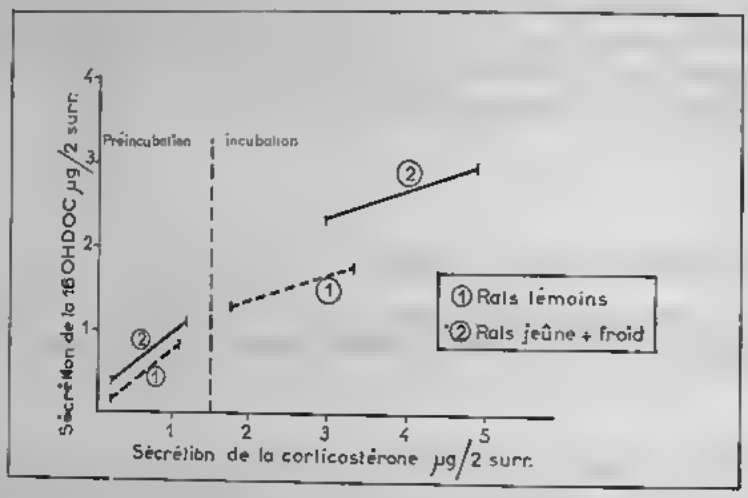


FIG. 15. — Corrélations entre les sécrétions *in vitro* de la 18.OH.DOC et de la corticostérone par les surrénales de Rats témoins et de Rats soumis 48 h au jeûne et au froid.

Pré-incubations

Rats témoins :

$$Y = 0,73\,X + 0,05, \quad R = 0,73, \quad dl = 12, \quad p < 0,01.$$

Rats soumis au jeûne + froid :

$$Y = 0,74\,X + 0,22 \quad R = 0,91, \quad dl = 17, \quad p < 0,001.$$

Incubations

Rats témoins :

$$Y = 0,29\,X + 0,74, \quad R = 0,56, \quad dl = 12, \quad p < 0,05.$$

Rats soumis au jeûne + froid :

Source : MNHN, Paris

$Y = 0{,}29\,X + 1{,}40, \quad R = 0{,}72, \quad dl = 17, \quad p < 0{,}001.$

Y = taux de la 18.OH.DOC en µg pour 2 surrénales ; X = taux de la corticostérone en µg pour 2 surrénales.

La sécrétion des différents corticostéroïdes *in vitro* s'effectue donc suivant une proportion relative bien définie. Une augmentation de la sécrétion de la corticostérone par la surrénale est accompagnée d'une augmentation corrélative de la sécrétion de la 18.OH.DOC. L'analyse statistique de ces données fait apparaître que les 2 droites de régression exprimant ces résultats, présentent la même pente et ne diffèrent que par l'ordonnée à l'origine.

Test de parallélisme :

$F = 0{,}03 ; \quad n_1 = 1 ; \quad n_2 = 28 ; \quad P > 0{,}20.$

Test de position :

$F = 5{,}63 ; \quad n_1 = 1 ; \quad n_2 = 28 ; \quad P < 0{,}02.$

Ce résultat indique que chez les Rats soumis au jeûne et au froid, la sécrétion de la 18.OH. DOC est augmentée d'une valeur constante indépendamment des variations de l'intensité sécrétrice de la glande.

Il en est de même pour l'incubation avec une dose d'A.C.T.H.

Test de parallélisme :

$F = 0{,}014 ; \quad n_1 = 1 ; \quad n_2 = 28 ; \quad P > 0{,}20.$

Test de position :

$F = 9{,}06 ; \quad n_1 = 1 ; \quad n_2 = 28 ; \quad P < 0{,}01.$

Ainsi une stimulation des glandes par l'hormone corticotrope détermine un accroissement suivant une valeur fixe de la sécrétion de la 18.OH.DOC qui s'ajoute aux variations de l'intensité sécrétrice de la glande chez chaque animal.

Ces résultats traduisent une sécrétion accrue de la 18.OH.DOC relativement à celle de la corticostérone chez le Rat soumis au jeûne et au froid. Cependant, la façon dont s'exprime ici cette réponse est originale si nous la comparons à celle observée chez le Rat au cours de l'acclimatation au froid.

En effet, chez le Rat soumis au froid seul, nous avons vu qu'après 72 heures, la sécrétion des corticostéroïdes est accrue globalement et le rapport de sécrétion 18.OH.DOC/corticostérone n'est pas modifié par rapport aux Rats témoins. Ce n'est qu'après 18 jours d'exposition au froid que ce rapport hormonal est modifié, ce qui s'exprime alors par un changement de pente de la droite de régression 18.OH.DOC/corticostérone (fig. 10).

Il est curieux de constater que chez le Rat soumis 48 heures au jeûne plus froid, l'augmentation de la sécrétion de la 18.OH.DOC s'exprime non par un changement de pente comme cela paraîtrait logique, mais par un accroissement d'une quantité constante de 18.OH.DOC par rapport à la sécrétion de corticostérone. L'aspect particulier de cette réponse représente-t-il un stade intermédiaire de la régulation qualitative de la sécrétion corticosurrénalienne au cours du temps, ou n'est-il que l'expression d'une réponse propre à ces conditions spéciales d'activité glandulaire intense, comme le montre la très forte hypertrophie surrénalienne ?

Discussion.

Ces résultats sur la sécrétion durant la pré-incubation et l'incubation indiquent un accroissement de l'activité corticosurrénalienne chez le Rat au cours de l'exposition au jeûne et au froid. Plus particulièrement, ils mettent en relief l'importance de la 18.OH.DOC dans ces conditions de mobilisation des réserves de l'organisme. La sensibilité accrue à l'A.C.T.H. des surrénales, qui est le signe d'une stimulation accrue de ces glandes dans l'organisme, est en

Source : MNHN, Paris

accord avec les faits observés *in vivo*. Il est connu qu'une stimulation préliminaire par l'A.C.T.H. accroît la réponse corticosurrénalienne à une stimulation ultérieure par cette hormone corticotrope (Bayliss et Steinaeck, 1954 ; Bierich et coll., 1959 ; Nugent et coll., 1959).

Toutefois, l'accroissement de la sécrétion *in vitro* durant la pré-incubation des glandes et mesuré après 48 heures, n'est pas quantitativement en accord avec la forte élévation des teneurs en corticostéroïdes du plasma. En effet, chez le Rat nourri, nous avons observé précédemment que le taux de la 18.OH.DOC dans le plasma est sensiblement triplé après 72 heures d'exposition au froid, tandis que la sécrétion *in vitro* est doublée (tableau 7). Par contre, chez le Rat soumis 48 heures au jeûne et au froid, la sécrétion *in vitro* de la 18.OH.DOC n'est accrue que d'un facteur 1,5 alors que l'élévation de la teneur plasmatique, qui atteint 25 à 35 µg/100 ml, représente 5 à 10 fois la teneur initiale.

De même dans le cas de la corticostérone, le froid seul provoque un doublement de la sécrétion *in vitro* et de la teneur plasmatique. Par contre, le jeûne plus froid accroît d'un facteur 3 la teneur plasmatique, élévation qui n'est pas corrélative d'une sécrétion accrue de façon significative après 48 heures. Donc dans le cas du jeûne et du froid, la diminution du taux d'inactivation des corticostéroïdes par le foie joue un rôle important dans la régulation du taux des corticostéroïdes au niveau du sang périphérique.

Nous pouvons maintenant, d'après ces données, rendre compte de l'évolution de l'activité corticosurrénalienne chez le Rat exposé au jeûne et au froid. La sensibilité accrue des glandes à l'A.C.T.H., de même que l'hypertrophie surrénalienne, indiquent une forte stimulation du cortex surrénalien dans les premiers temps de mise au jeûne et au froid. Il y a ensuite intervention prépondérante du foie dans la régulation du taux hormonal plasmatique ce qui permet une économie de l'activité sécrétrice. Cette interprétation est en accord avec les observations effectuées chez l'homme soumis au jeûne. Il apparaît alors une diminution du taux des 17-cétostéroïdes urinaires malgré un maintien, ou une élévation de la teneur en hydrocortisone du plasma (Miller et coll., 1948 ; Huseby et coll., 1959 ; Neuwirth et coll., 1964). Il faut noter que cette régulation par le foie du niveau hormonal sanguin est très fine, elle permet, comme nous l'avons vu, un accroissement du taux des corticostéroïdes qui est fonction de la mobilisation des réserves de l'organisme.

Il découle de nos résultats et de cette discussion que ce ne serait pas tant la quantité de corticostéroïdes sécrétés par la surrénale qui rendrait compte de l'intervention accrue de la fonction corticosurrénalienne, mais la teneur hormonale plasmatique.

Nos résultats sur l'activité corticosurrénalienne chez le Lérot en hibernation, que nous exposerons dans la deuxième partie de ce travail, mettront ce fait plus nettement en évidence.

Remarquons par ailleurs, que le cas du jeûne et du froid est un cas particulier et que très généralement il y a accord entre l'intensité de la sécrétion glandulaire et la teneur en hormone du plasma ainsi que nous l'avons observé par exemple, dans le cas du Rat exposé au froid et nourri.

Conclusions.

L'exposition au jeûne et au froid détermine après 48 heures une élévation de la sécrétion de la 18.OH.DOC. La sécrétion de la corticostérone n'est alors que faiblement accrue.

Quantitativement, cet accroissement de sécrétion n'est pas en accord avec la très forte élévation du taux plasmatique de ces hormones observée précédemment. Il semble donc que, dans ces conditions, le taux d'inactivation des hormones circulantes par le foie joue un rôle essentiel dans la régulation du taux plasmatique des corticostéroïdes.

Par ailleurs, la différence de sécrétion observée entre la 18.OH.DOC et la corticostérone souligne le métabolisme différent de ces hormones et ainsi probablement leur action physiologique différenciée.

Source : MNHN, Paris

B. — ACTION DU JEUNE ET DU FROID CHEZ LE COBAYE

L'étude de l'action du jeûne et du froid chez le Cobaye nous permet, d'une part de vérifier le caractère général de la réponse corticosurrénalienne aux conditions d'accroissement du métabolisme et de mobilisation des réserves énergétiques chez le mammifère de petite taille ; d'autre part, elle nous permet de comparer cette réponse entre deux espèces dont la nature qualitative de la sécrétion corticosurrénalienne est différente. Il est bien connu que chez le Cobaye le corticostéroïde prépondérant dans le plasma est l'hydrocortisone (Done et coll., 1952).

	Poids final des animaux	poids des surrénales mg.	teneurs plasmatiques des 17 OH cs µg/100 ml.
Cobayes témoins	374 382 368 404 401 360 } 381	146,3 143,6 185,8 157,6 212,2 165,8 } 168,5	38,8 35,4 36,5 15,3 48,3 31,1 } 34,2 ± 4,4
Cobayes 1 heure au froid	375 382	152,2 128,8	34,4 52,8 } 43,6
Cobayes 3 heures au froid	371 372 367 347 416 398 } 378	166,0 163,1 198,2 192,2 184,6 199,8 } 184,0	49,0 19,1 38,9 90,5 72,2 113,0 } 63,8 ± 14,2
Cobayes 6 heures au froid	372 405 344 405 } 381	196,3 179,7 142,0 152,2 } 167,5	89,7 71,3 69,7 41,1 } 67,9 ± 10,0
Cobayes 24 heures au froid	307 334 322 304 312 342 } 320	148,5 155,3 186,1 186,2 280 216,9 } 195,5	130,0 53,1 73,4 62,0 187,4 131,0 } 106,1 ± 17,0

TABLEAU 10. — Action du jeûne et du froid sur le taux des 17.OH.Cs du plasma chez le Cobaye.

Résultats.

L'action du jeûne et du froid (4,5 °C) détermine chez le Cobaye une élévation de la teneur plasmatique des 17-hydroxycorticostéroïdes qui devient significative pour une durée d'exposi-

Source : MNHN, Paris

tion, à ces conditions, de 6 heures ($p < 0,02$) et est hautement significative à 24 heures ($p < 0,01$) (tableau 10). Cette augmentation du taux des 17-hydroxycorticostéroïdes examinés en fonction du logarithme des temps d'exposition au froid s'exprime par une régression linéaire (fig. 16).

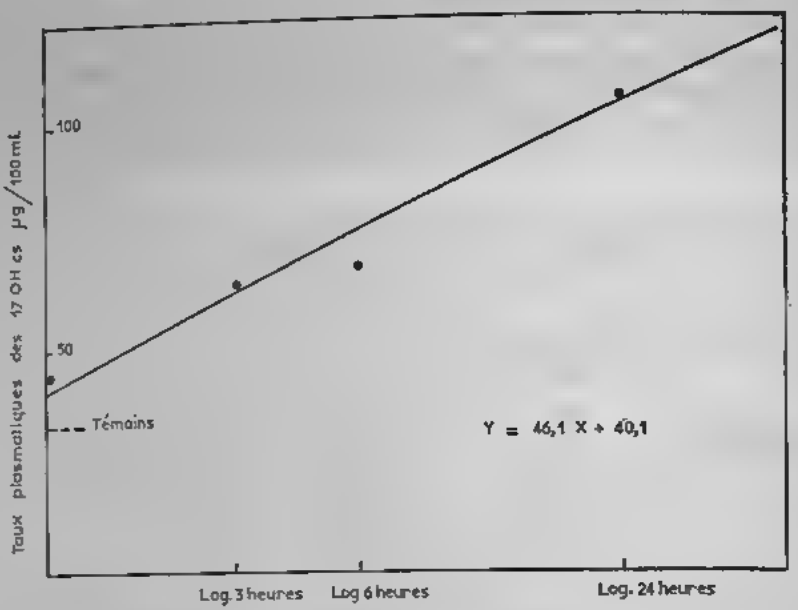


Fig. 16. — Elévation du taux des 17.OH.Cs en fonction de la durée d'exposition au jeûne et au froid chez le Cobaye.

$Y = 46,1\ X + 40,1$; X = log. des temps en heures ; Y = taux des 17-hydroxycorticostéroïdes en µg pour 100 ml de plasma.

Test de signification :

$F = 6,25$; $n_1 = 1$; $n_2 = 16$; $p < 0,05$.

Test de linéarité :

$F = 0,115$; $n_1 = 2$; $n_2 = 14$; $p > 0,20$.

Discussion.

Ces résultats font apparaître que chez le Cobaye, de même que chez le Rat, le jeûne et le froid augmentent l'activité corticosurrénalienne d'autant plus que l'action de ces deux facteurs se prolonge, donc que probablement la mobilisation des réserves de l'organisme est importante. Cette augmentation du taux des 17-hydroxycorticostéroïdes est très probablement imputable, pour sa plus grande part, à un accroissement de la teneur plasmatique en hydrocortisone. En effet, nous n'avons pu déceler chez cette espèce, par analyse chromatographique de la sécrétion des surrénales incubées *in vitro*, la présence de 18.OH.DOC.

Un aspect original de la réponse corticosurrénalienne au facteur jeûne plus froid du Cobaye comparé au Rat apparaît ainsi : tandis que chez le Rat nous décelons au niveau plasmatique des quantités très importantes de la 18.OH.DOC associées à la corticostérone, chez le Cobaye il y a très vraisemblablement augmentation uniquement (ou tout au moins en majeure partie) de 17-hydroxycorticostéroïdes (hydrocortisone). Cette comparaison entre deux espèces animales dont la nature qualitative de la sécrétion hormonale est bien différente, souligne le rôle particulier de la 18.OH.DOC chez le Rat. Elle suggère par analogie une action hormonale de type gluco-corticoïde pour ces corps. Un fait semblable sera observé ultérieurement chez deux hibernants au cours du sommeil hivernal. La réponse corticosurrénalienne s'exprime alors aussi essentiellement par la variation du taux plasmatique de l'hydrocortisone.

Source : MNHN, Paris

Conclusions.

L'exposition au jeûne et au froid détermine chez le Cobaye une forte élévation du taux des 17-hydroxycorticostéroïdes dans le plasma. Cette élévation est proportionnelle au logarithme du temps d'exposition au froid.

Ce résultat obtenu chez le Cobaye est analogue à celui observé précédemment chez le Rat. Il souligne le caractère général de l'action du jeûne et du froid chez le mammifère homéotherme permanent de petite taille.

C. — DISCUSSION

Nos résultats font apparaître une réponse corticosurrénalienne de nature quantitative aux facteurs jeûne et froid chez le Rat et le Cobaye. Chez le Rat, l'élévation du taux des corticostéroïdes plasmatiques est proportionnelle à la perte de poids. De même chez le Cobaye l'accroissement du taux des 17-hydroxycorticostéroïdes est proportionnel au temps d'exposition au jeûne et au froid.

Rixon et Stevenson (1957), ont montré que la perte de poids chez le Rat soumis au jeûne ou au jeûne plus froid est fonction du taux du métabolisme (consommation d'oxygène/min./100 g) mesuré avant la mise au jeûne ou durant celui-ci. Il résulte que la chute pondérale que nous observons reflète bien une mobilisation des réserves énergétiques corporelles. Celle-ci dépend en effet de l'intensité du niveau du métabolisme et du temps passé au froid.

Nos données mettent donc en évidence une intervention très importante de l'activité corticosurrénalienne lors des phénomènes de mobilisation des réserves énergétiques. Elles confirment et étendent l'observation de Shepherds et coll. (1952) suivant laquelle la mise au froid détermine une chute du cholestérol surrénalien plus important chez le Rat soumis préalablement au jeûne que chez le Rat nourri. Déjà en 1934, Pfiffner et coll. avaient noté que chez le Chien surrénalectomisé, les besoins en hormones corticales sont plus élevés dans les conditions de jeûne.

L'ensemble de ces résultats rend compte de l'activité accrue de la corticosurrénale chez le Rat soumis au froid seul, qui apparaît uniquement et de façon moins intense au cours de la phase initiale de mise au froid, c'est-à-dire celle où l'on observe un déficit de la balance énergétique de l'animal.

Quel est le rôle de la fonction corticosurrénalienne dans cette fourniture de métabolites d'origine endogène, nécessaire pour maintenir l'homéothermie ?

L'essentiel de l'accroissement de la production de chaleur chez l'animal soumis au froid est d'origine musculaire, ce qui semble impliquer des besoins accrus en glucose. Cependant, il est maintenant reconnu que les acides gras sont une source importante d'énergie pour le muscle (Issekutz et coll., 1966 ; Masoro et coll., 1966). Par ailleurs, les lipides ont été longtemps considérés comme étant le combustible préférentiellement utilisé pour subvenir à l'accroissement de la dépense calorique chez l'animal soumis au froid (Pagé, 1957).

Toutefois, même aux premiers temps de l'exposition au froid, la fourniture de chaleur ne peut être assurée uniquement par une augmentation des oxydations des réserves lipidiques et des acides α cétoniques provenant du catabolisme des protéines. En effet, Dépocas (1960) a mis en évidence que chez le Rat nourri, acclimaté à 30 °C et soumis à 6 °C, il y a un accroissement de l'oxydation du glucose proportionnel à l'augmentation de l'intensité du métabolisme. Le phénoméne reste identique chez le Rat soumis préalablement au jeûne pendant 24 heures, puis soumis au froid.

Comme dans ces conditions de jeûne et de froid il y a disparition du glycogéne hépatique et une baisse importante du glycogéne musculaire, la gluconéogénèse doit et peut satisfaire

Source : MNHN, Paris

l'élévation des besoins en glucose chez le Rat soumis au froid et au jeûne. Ces observations de Dépocas contredisent l'argumentation d'une oxydation préférentielle des acides gras chez le Rat soumis brutalement au froid.

La mise en évidence de la nécessité d'une intervention de la gluconéogénèse chez le Rat soumis au froid et encore plus nettement chez l'animal soumis au jeûne plus froid permet d'envisager que l'accroissement très important de l'activité corticosurrénalienne que nous observons est en relation, tout au moins *pro parte*, avec la fourniture de glucose. Cette interprétation permet de mieux comprendre l'observation de Sterling et Longwell (1953), suivant laquelle l'injection de glucose diminue la réponse corticosurrénalienne chez le Rat soumis au froid.

Remarquons cependant que le mode d'action des corticostéroïdes dans le mécanisme de la gluconéogénèse reste très controversé (Landau, 1965). En outre, une action des hormones corticosurrénaliennes dans la mobilisation des lipides peut être envisagée (Hill et coll., 1965). Cette discussion sera reprise et développée ultérieurement, après l'exposé de nos résultats sur l'activité corticosurrénalienne chez l'hibernant au cours de la période de léthargie hivernale.

D. — CONCLUSIONS

La réponse corticosurrénalienne aux agressions physiologiques déterminant une mobilisation des réserves de l'organisme est de nature quantitative. L'élévation du taux plasmatique des corticostéroïdes (corticostérone et 18.OH.DOC chez le Rat, 17-hydroxycorticostéroïdes chez le Cobaye) est proportionnelle à la perte de poids.

Par ailleurs, l'étude de la sécrétion *in vitro* de la surrénale et des variations de la teneur des corticostéroïdes du plasma met en évidence chez le Rat l'intervention privilégiée de la 18.OH. DOC par rapport à la corticostérone dans ces conditions de déficit de la balance énergétique. En effet, l'accroissement du taux de la 18.OH.DOC est relativement beaucoup plus important que celui de la corticostérone.

Ces résultats ont été confrontés avec les données de la littérature sur les modifications du métabolisme énergétique observées dans ces conditions. Ils suggèrent que l'intervention de la fonction corticosurrénalienne permet de suppléer aux besoins accrus de l'organisme en glucose.

Cette intervention de la fonction corticosurrénalienne en relation avec la mobilisation des réserves de l'organisme sera à nouveau mise en évidence chez le mammifère hibernant au cours de l'hibernation.

CHAPITRE III

ÉTUDE DES VARIATIONS DE LA SÉCRÉTION OU DE LA TENEUR PLASMATIQUE DE LA 18.OH.DOC PAR RAPPORT A LA CORTICOSTÉRONE CHEZ LE RAT SOUMIS A DIVERSES CONDITIONS EXPÉRIMENTALES

Notre étude précédente nous a montré que les sécrétions *in vitro* de la corticostérone et de la 18.OH.DOC sont associées. De même les variations relatives du taux de la corticostérone et de la

Source : MNHN, Paris

18.OH.DOC dans le plasma sont parallèles, tant au cours de l'adaptation au froid que lors de l'action du jeûne et du froid.

Toutefois, nous avons vu que ces faits n'excluent pas une adaptation qualitative de la sécrétion corticosurrénalienne et il est apparu que dans ces conditions expérimentales la sécrétion de la 18.OH.DOC était favorisée. Ainsi tout se passe comme si la corticosurrénale adaptait sa sécrétion en hormones ayant l'activité physiologique la plus appropriée aux conditions de l'agression subie.

Nous nous proposons, dans ce chapitre, d'examiner la réponse corticosurrénalienne chez le Rat soumis à diverses conditions expérimentales. Cette étude nous permettra de préciser l'originalité du métabolisme de la 18.OH.DOC par rapport à celui de la corticostérone.

Avant l'exposé de nos résultats, nous rappellerons brièvement quelques données bibliographiques.

Outre la 18.OH.DOC il existe chez le Rat un autre 18-hydroxycorticostéroïde : la 18-hydroxycorticostérone (18.OH.B) qui est sécrétée en quantité 10 fois plus faible (Péron, 1962). La formule de la 18.OH.B est très proche de l'aldostérone puisqu'une simple oxydation de la fonction alcool en C.18 permet d'obtenir le minéralocorticoïde. Ulick et coll. (1964), Pasqualini (1964), Nicolis et Ulick (1965) ont émis l'hypothèse que la 18.OH.B serait le précurseur immédiat de l'aldostérone lors de la biosynthèse de cette hormone. Cette interprétation est controversée (Venning, 1965).

La 18.OH.DOC n'est pas sécrétée par la zone glomérulée comme la 18.OH.B, mais par les zones corticosurrénaliennes plus internes, fasciculée et réticulée (Lucis et coll., 1961 ; Sheppard et coll., 1963). Les facteurs qui affectent la production de la corticostérone, tels le glucose, le calcium, l'inosine, l'A.C.T.H., affectent la production de la 18.OH.DOC (Ward et Birmingham, 1960). L'A.C.T.H. contrôle *in vitro*, la synthèse de la corticostérone et de la 18.OH. DOC. La sécrétion de l'aldostérone échappe en grande partie au contrôle par l'A.C.T.H. (Lucis et coll., 1961).

Il résulte de ces données que la sécrétion de la 18.OH.DOC est indépendante de celle de l'aldostérone. L'action d'un facteur stimulant commun explique les sécrétions corrélatives de la 18.OH.DOC et de la corticostérone que nous avons observées. Cependant les faits expérimentaux que nous allons décrire suggèrent un déterminisme plus complexe de la sécrétion de ces hormones.

A. — INFLUENCE DE L'ANESTHÉSIE A L'ÉTHER SUR LE TAUX PLASMATIQUE DE LA 18.OH.DOC ET DE LA CORTICOSTÉRONE

Il est bien connu que toute agression banale telle qu'un choc émotif provoqué par le simple transfert de l'animal d'une pièce à une autre, une stimulation électrique brève, ou l'anesthésie à l'éther, détermine une augmentation de l'activité corticosurrénalienne chez le Rat (Fortier, 1958 ; Jonec et coll., 1966). Cette réponse est caractérisée chez cette espèce par sa rapidité. Une augmentation du taux de la corticostérone plasmatique est décelable 2 minutes 1/2 après l'administration d'un stimulant électrique bref (Fortier et coll., 1959). Elle atteint son maximum au bout de 10 minutes et revient au niveau basal après 1 heure. En raison de la sensibilité extrême de l'axe hypophyse-corticosurrénale chez le Rat, Holzbauer (1957), insiste sur les difficultés rencontrées pour obtenir une valeur du niveau basal des corticostéroïdes chez le Rat. A la différence de l'éther, le penthobarbital procure une anesthésie sans phase initiale d'excitation de l'hypophyse, à condition d'utiliser une dose produisant rapidement un sommeil profond (Holzbauer et Vogt, 1958 ; Maniey, 1967).

Nous avons comparé les effets de l'anesthésie à l'éther et au nembutal sur le taux plasmatique de la 18.OH.DOC et de la corticostérone chez le Rat. Les animaux sont saignés 4 à

Source : MNHN, Paris

5 minutes après le début de l'application de l'anesthésique, ils sont alors en état de sommeil profond, excepté dans le cas de l'anesthésie au nembutal, à faible dose, qui nécessite un délai variable de 5 à 15 minutes, la perte de sensibilité n'étant pas toujours totale.

Résultats.

Les résultats sont portés sur le tableau 11. Nous voyons que l'anesthésie à l'éther ou au nembutal à faible dose élève considérablement le taux de la corticostérone dans le plasma, mais

	Corticostérone µg/100 ml	18 OH DOC µg/100 ml
Anesthésie à l'éther	34,4 — 33,0 40,0 — 34,0	4,6 — 5,3 2,0 — 3,4
Anesthésie au nembutal 8 mg/animal	31,8 — 35,5 39,0 — 54,0	6,0 — 3,2 8,3 — 2,0
Anesthésie au nembutal 20 mg/animal	16,5 — 13,0 14,6 — 19,8	3,5 — 3,3 4,7 — 5,8

TABLEAU 11. — Influence de l'anesthésie à l'éther ou au nembutal sur le taux de la corticostérone et de la 18.OH.DOC dans le plasma chez le Rat.
Poids des Rats : 200-240 g. Chaque dosage est effectué sur le plasma de 4 animaux groupés.

est, au contraire, sans action sur le taux de la 18.OH.DOC. La réponse corticosurrénalienne à une agression brève semble donc s'exprimer essentiellement par une sécrétion accrue de corticostérone.

Discussion.

CORTES et coll. (1963) ont montré que chez le Rat hypophysectomisé depuis 4 et 6 heures, la stimulation de la surrénale par l'A.C.T.H. injectée dans la veine surrénalienne provoque une élévation concomitante de la sécrétion de la corticostérone et de la 18.OH.DOC. Ce fait s'accorde mal avec nos données sur la réponse corticosurrénalienne rapide à une agression qui, au niveau plasmatique, concerne uniquement la corticostérone. Deux interprétations peuvent rendre compte de ces résultats divergents :

a) La sécrétion de la 18.OH.DOC est augmentée comme celle de la corticostérone mais l'accroissement de la sécrétion de la 18.OH.DOC est corrélatif d'un catabolisme de cette hormone au niveau du foie, proportionnel à l'élévation de sa sécrétion. Bien qu'un métabolisme différent de la 18.OH.DOC et de la corticostérone soit probable, l'intervention quantitative et immédiate d'un tel phénomène paraît peu vraisemblable.

b) La sécrétion de la 18.OH.DOC et de la corticostérone sont respectivement sous la dépendance d'une stimuline spécifique. En relation avec cette dernière hypothèse, MIALHE-VOLOSE (1958) a montré qu'après « un stimulus neurotrope la réserve de corticotrophine de la post-hypophyse est rapidement mobilisée ; l'anté-hypophyse ne prend vraisemblablement pas part à ce phénoméne. Par contre, les stimuli systémiques mettent en jeu l'A.C.T.H. préhypophysaire. La réponse post-hypophysaire à l'agression est plus rapide que la réponse antéhypophysaire si on considère son effet au niveau de l'hypophyse et au niveau de la surrénale ». Il faudrait

Source : MNHN, Paris

alors admettre que la corticotrophine posthypophysaire agirait uniquement sur la sécrétion de la corticostérone, la sécrétion de la 18.OH.DOC serait sous la dépendance de l'A.C.T.H. antéhypophysaire dont la libération est plus lente. Les faits observés dans l'expérience suivante permettent d'envisager favorablement cette dernière interprétation.

B. — ACTION DE LA MISE EN HYPOTHERMIE SUR LE TAUX PLASMATIQUE DE LA 18.OH.DOC ET DE LA CORTICOSTÉRONE

Le refroidissement à 17 °C de la température corporelle du Rat est obtenu par deux méthodes différentes :

a) Méthode *a frigore* : le Rat est baigné dans de l'eau glacée. Brutale et agressive, cette méthode provoque une réaction métabolique maximale (métabolisme de sommet de Giaja, 1925). Le refroidissement est très rapide, 15 à 20 minutes. Dans ce cas, l'abaissement des oxydations est la conséquence de l'hypothermie.

b) Méthode par hypoxie hypercapnique : l'animal est enfermé dans un bocal placé à 5 °C. Par suite de l'abaissement de la tension en oxygène, l'animal ne peut augmenter ses combustions. Le refroidissement est obtenu au bout de 2 heures. Ici l'hypothermie est la conséquence de l'abaissement de l'intensité des oxydations (Giaja, 1954). L'intérêt de cette étude est de mettre en évidence des variations de la teneur plasmatique de la 18.OH.DOC très différentes suivant le procédé de refroidissement utilisé.

Résultats.

Les résultats sont résumés sur la figure 17.

a) Dans le cas du refroidissement *a frigore*, la réaction physiologique de l'animal est très intense, mais brève. Elle ne dure sensiblement pas plus de 10 minutes. L'élévation de la teneur en corticostérone du plasma est extrêmement élevée (65 µg pour 100 ml). Elle est la teneur la plus importante que nous ayons observée chez le Rat mâle en réponse à une agression. Il est frappant de voir que dans ces conditions le taux de la 18.OH.DOC est très abaissé, voire nul. L'interprétation de ces résultats par un catabolisme accru de la 18.OH.DOC et supérieur à l'accroissement de leur sécrétion, est difficilement soutenable.

b) Dans le cas du refroidissement par hypoxie hypercapnique, la chute de la température corporelle est obtenue après un temps relativement beaucoup plus long et nous observons après 2 heures une augmentation simultanée du taux de la 18.OH.DOC et de la corticostérone. Le poids de la surrénale est légèrement accru, la durée de l'agression est donc suffisante pour se manifester pondéralement sur la glande, ce qui n'est pas le cas du Rat refroidi *a frigore* (Boulouard et Buzalkov, 1963). Il faut alors noter que l'élévation du taux de la 18.OH.DOC (7 fois la valeur initiale) est plus importante que l'élévation du taux de la corticostérone (3 à 4 fois la valeur initiale). Ainsi, suivant l'hypothèse d'un catabolisme différent de ces hormones, il faudrait admettre ici que l'inactivation de la 18.OH.DOC est plus ralentie que celle de la corticostérone.

Discussion.

L'interprétation de ces résultats par des variations opposées suivant les conditions physiologiques de l'inactivation de la 18.OH.DOC et de la corticostérone bien que ne pouvant être totalement exclue, est peu convaincante. Par contre, l'hypothèse d'une intervention de deux facteurs corticotropes différents, tels par exemple l'A.C.T.H. d'origine post-hypophysaire dans le cas d'une agression brève (Rat refroidi *a frigore*) et agissant uniquement sur la sécrétion de la

Source : MNHN, Paris

corticostérone, et l'A.C.T.H. d'origine anté-hypophysaire dans le cas d'une agression prolongée (Rat refroidi par confinement) et agissant sur la sécrétion de la 18.OH.DOC et de la corticostérone, est plus séduisante si l'on admet, soit une structure, soit un temps d'action, différent pour ces deux A.C.T.H.

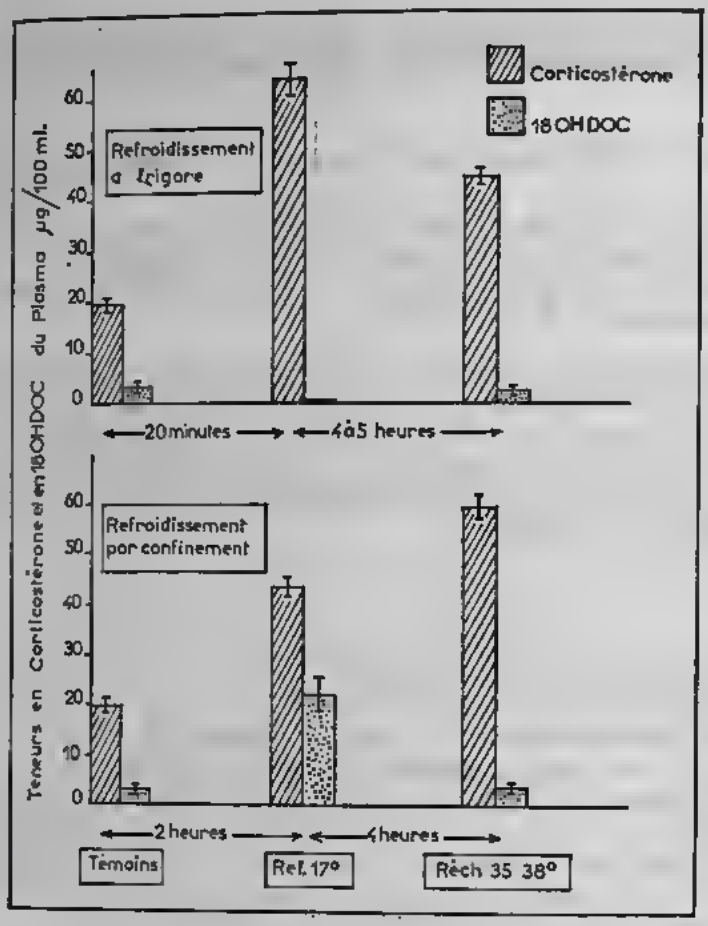


FIG. 17. — Action de la mise en hypothermie et du réchauffement consécutif sur le taux plasmatique de la 18.OH.DOC et de la corticostérone chez le Rat.

A propos de cette existence éventuelle de deux facteurs corticotropes, il est intéressant de rappeler qu'un certain nombre de travaux a suggéré l'existence, outre la stimuline hypophysaire déterminant la libération d'acide ascorbique par la surrénale et la sécrétion des corticostéroïdes, d'une autre stimuline provoquant l'hypertrophie de la surrénale. Ce dernier facteur disparaît progressivement au cours de la purification de l'A.C.T.H. (voir STUDZINSKI, 1963). De même, DE WIED (1962) a montré chez le Rat soumis à une agression, une dissociation de la teneur de l'hypophyse en facteur responsable de la sécrétion des corticostéroïdes et en facteur responsable de l'hypertrophie surrénalienne. Or, chaque fois que nous observons une élévation importante du taux de la 18.OH.DOC dans le plasma, celle-ci est corrélative d'une augmentation du poids glandulaire. Chez le Rat refroidi par hypoxie hypercapnique, le taux de la 18.OH.DOC est proportionnel au poids de la surrénale (BOULOUARD et BUZALKOV, 1963). Nous avons observé un fait identique dans le cas du Rat soumis au jeûne et au jeûne plus froid (chap. II). L'association du facteur responsable de la croissance glandulaire et du facteur agissant sur le taux de la 18.OH.DOC peut ainsi être envisagé.

Quoi qu'il en soit, l'étude des variations respectives du taux de la 18.OH.DOC et de la corticostérone au niveau plasmatique chez le Rat sonmis à une agression brève ou prolongée,

Source : MNHN, Paris

peut suggérer que la sécrétion de ces hormones est partiellement sous la dépendance de facteurs hypophysaires différents.

C. — INFLUENCE DE LA THYROIDECTOMIE SUR LA TENEUR PLASMATIQUE DE LA 18.OH.DOC ET DE LA CORTICOSTÉRONE CHEZ LE RAT SOUMIS AU FROID

Les Rats sont thyroïdectomisés depuis 8 jours. La réponse corticosurrénalienne au niveau plasmatique est comparée à celle observée chez des Rats pseudo-opérés (Rat normal; Boulouard, 1959). Cette étude nous montre un exemple d'une évolution différente de la teneur plasmatique en 18.OH.DOC et en corticostérone suivant l'état physiologique du Rat soumis au froid.

Résultats.

Nous voyons (tableau 12) que l'exposition au froid pendant 3 à 6 heures du Rat normal et thyroïdectomisé détermine une augmentation très significative de la teneur en corticostérone

	Temps au froid en heures	Rat normal	Rat thyroïdectomisé
18OH DOC	0	7,9 ± 2,8 (5)	7,7 ± 2,0 (8)
	3	8,1 ± 3,0 (6)	10,5 ± 1,6 (6)
	6	11,5 ± 4,1 (4)	15,2 ± 1,9 (6)*
Corticostérone	0	13,4 ± 1,4 (8)	11,9 ± 1,7 (8)
	3	26,0 ± 2,5 (7)**	19,5 ± 1,7 (7)**
	6	23,1 ± 3,3 (5)**	22,4 ± 2,8 (5)**

Tableau 12. — Influence de la thyroïdectomie sur le taux plasmatique de la corticostérone et de la 18.OH.DOC chez le Rat soumis au froid.
Nombre de dosages entre parenthèses.
* et ** différences significatives par rapport au temps O $p < 0,05$ et $p < 0,01$.
La différence du taux de la corticostérone à 3 h entre les 2 groupes, est à la limite de signification $t = 2,12$ $dl = 12$.

du plasma. Cette élévation est toutefois plus lente chez le Rat thyroïdectomisé qui présente, par contre, un accroissement plus rapide et plus important de la teneur plasmatique en 18.OH.DOC. Ce résultat est à rapprocher de l'observation de Mac Carthy et coll. (1959) suivant laquelle le traitement du Rat par un antithyroïdien (acide p-aminobenzoïque) élève considérablement la teneur plasmatique en chromogènes Porter-Silber (18.OH.DOC), tandis que la teneur en corticostérone devient très faible ou nulle. Ces données mettent nettement en évidence l'importance physiologique particulière de la 18.OH.DOC comparée à la corticostérone dans certaines conditions expérimentales.

Source : MNHN, Paris

D. — ÉTUDE DE LA LIAISON DE LA CORTICOSTÉRONE ET DE LA 18.OH.DOC AVEC LES PROTÉINES PLASMATIQUES

Le comportement original de la 18.OH.DOC par rapport à la corticostérone apparaît nettement si nous examinons l'état de ces hormones dans le plasma.

Nous avons utilisé la technique de filtration du plasma sur gel Sephadex G 200 (Boulouard et Fontaine, 1964) (voir méthodes). Une première expérience est réalisée à l'aide des méthodes biochimiques de dosage de la 18.OH.DOC et de la corticostérone. Afin d'avoir une quantité suffisante de ces corticostéroïdes pour permettre leur dosage sur les différentes fractions séparées par filtration sur gel, nous avons utilisé du plasma de Rats soumis 48 heures au jeûne et au froid.

Une seconde expérience est réalisée en ajoutant, *in vitro*, à du plasma de Rat normal, anesthésié au Nembutal, une dose traceuse de corticostérone 4-C^{14} et de 18.OH.DOC 1-2 H^3. Dans ces conditions, la teneur des corticostéroïdes plasmatiques est faible.

Résultats.

Les résultats de ces deux expériences sont identiques. Nous voyons (fig. 18 et 19) que la 18.OH.DOC et la corticostérone sont respectivement liées à un facteur spécifique différent. Le facteur liant la corticostérone chez le Rat se trouve élué sur la colonne de G 200 dans les mêmes fractions que le facteur (transcortine) liant l'hydrocortisone chez l'homme (résultat inédit), ce qui indique une parenté biochimique entre ces facteurs (poids moléculaire sensiblement identique 50 à 60 000). Par contre, le facteur liant la 18.OH.DOC se trouve élué dans la zone des albumines.

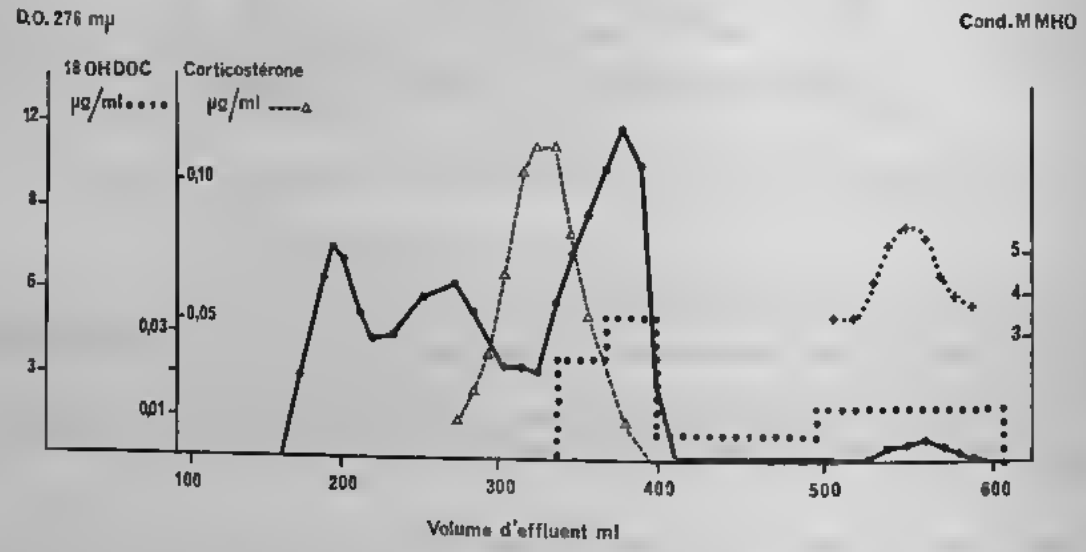


Fig. 18. — Filtration sur Séphadex G 200 de 30 ml de plasma de Rat soumis 48 h au jeûne et au froid.
Corticostérone : Partie liée 22 μg, partie libre 0,9 μg/100 ml.
18.OH.DOC : Partie liée 6,7 μg, partie dissociée 5,8 μg/100 ml.

Une différence importante entre l'état de la 18.OH.DOC et de la corticostérone dans le plasma apparaît aussi en ce qui concerne la fraction non liée. En effet, dans le cas de la corticostérone, 96 % de l'hormone se trouvent fixés sur la transcortine, 4 % apparaissant dans la zone d'élution

Source : MNHN, Paris

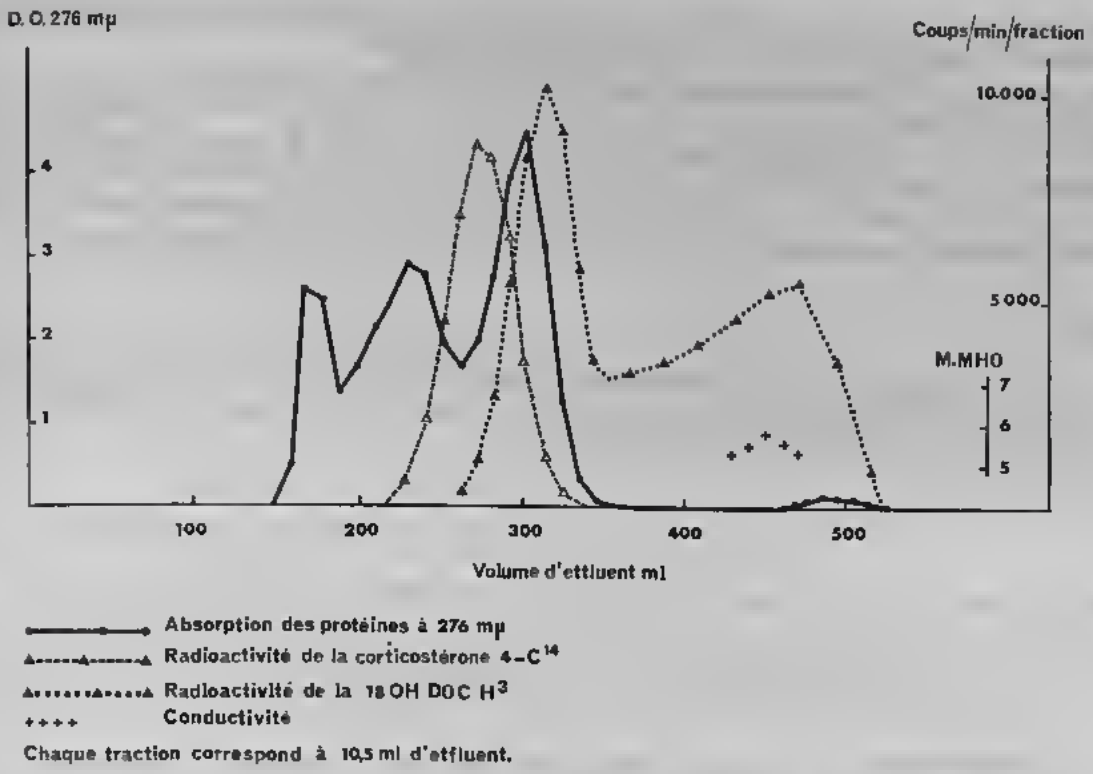


FIG. 19. — Filtration sur Séphadex G 200 de 8 ml de plasma de Rat auquel est ajouté à dose traceuse de la corticostérone 4-C^{14} et de la 18-hydroxy-11-désoxycorticostérone marquée au tritium (18.OH.DOC. H^3).
Chaque fraction correspond à 10,5 ml d'effluent.

des sels. Par contre, dans le cas de la 18.OH.DOC, on observe une dissociation importante de la liaison : 47% dans le cas de l'hormone stable et 51% dans le cas de l'hormone radioactive. La dissociation protéine-18.OH.DOC n'est pas le résultat d'une faible capacité de liaison de la protéine. En effet, nous voyons que la fraction dissociée est sensiblement analogue dans le cas où la teneur plasmatique de la 18.OH.DOC est faible (plasma de Rat normal) et dans le cas où cette teneur est importante (plasma de Rat soumis au jeûne plus froid). Cette dissociation importante de la 18.OH.DOC traduit donc une affinité de liaison protéine-18.OH.DOC nettement plus faible que celle transcortine-corticostérone. Il en résulte que la fraction libre de la 18.OH.DOC est plus importante que celle de la corticostérone. Si l'on admet que, seule, cette fraction libre supporte les propriétés physiologiques de l'hormone (SLAUNWHITE et coll. 1962), il apparaît qu'une concentration globale du plasma en 18.OH.DOC plus faible que celle en corticostérone pourra cependant être associée à une action physiologique prépondérante.

E. — INFLUENCE DU RÉGIME ALIMENTAIRE SUR LA SÉCRÉTION DE LA 18.OH.DOC ET DE LA CORTICOSTÉRONE CHEZ LE RAT

Si l'on excepte le cas d'une agression brève (anesthésie et refroidissement *a frigore*) tous nos exemples précédents (influence du froid, du jeûne, de la thyroïdectomie) nous montrent que les variations soit de la teneur en corticostérone et 18.OH.DOC du plasma, soit de la sécrétion de ces hormones par la glande, sont associées. Seul l'aspect qualitatif de la réponse dans ces diverses conditions expérimentales varie, l'importance relative de la 18.OH.DOC par rapport à la cortico-

Source : MNHN, Paris

stérone étant accrue. L'étude de l'influence du régime alimentaire est un nouvel exemple de cette association du sens des variations corticostérone-18.OH.DOC.

Des Rats âgés de 3 semaines sont nourris pendant 25 jours à l'aide d'un régime équilibré du commerce, fourni à volonté et auquel est ajouté de l'orge. Dans ces conditions, les Rats consomment préférentiellement l'orge et ne s'alimentent avec le régime équilibré qu'après épuisement de la céréale. La consommation de régime équilibré chez ces Rats est en moyenne de 4,3 g par jour, contre 12,7 g pour les Rats témoins. Les animaux expérimentés, comme les témoins, reçoivent un supplément de salade, de carotte et d'huile de foie de morue.

Résultats.

Les effets de ce régime sur l'activité corticosurrénalienne sont très nets. La sécrétion de la 18.OH.DOC et de la corticostérone est diminuée de moitié par rapport aux Rats témoins, la différence est très significative $P < 0{,}001$ (tableau 13).

	Poids initial g. 10 Décembre	Poids final g. 5 Janvier	Poids des surrénales mg.	Sécrétion corticosurrénalienne in vitro	
				Corticostérone	18 OHDOC
Rats témoins régime U.A.R. (7)	46,1 ± 2,2	154,6 ± 5,87	31,5 ± 1,12	2,97 ± 0,18	1,46 ± 0,15
Rats régime orge + régime U.A.R. (7)	45,6 ± 2,0	134,1 ± 5,34*	28,2 ± 0,93*	1,37 ± 0,22**	0,69 ± 0,13**

TABLEAU 13. — Activité corticosurrénalienne chez le Rat en fonction du régime alimentaire.
Nombre d'animaux et de dosages entre parenthèses.
* et ** différence significative $p < 0{,}05$ et $p < 0{,}001$.

Discussion.

Cette action du régime peut se manifester par suite de sa pauvreté en protéine, sa richesse accrue en glucide et son rapport Na/K faible (FONTAINE, 1957). Il est connu qu'un régime déficient en protéines provoque une atrophie de la surrénale, un régime riche en glucides diminue la réponse corticosurrénalienne à une agression (DEANE, 1962). Si ce sont ces deux facteurs qui interviennent, un rôle de type glucocorticoïde de la 18.OH.DOC par association avec la corticostérone peut être suggéré. Toutefois, ADAM et coll. (1965) ont montré qu'un régime déficient en protéine ne provoque aucun changement ou augmente la teneur en corticostérone de la surrénale et il est probable que la faible valeur du rapport Na/K du régime fourni soit la cause essentielle de la diminution de la sécrétion de la 18.OH.DOC et de la corticostérone. En effet, HARTROFT et EISENSTEIN (1957), ont montré qu'un régime riche en potassium et pauvre en sodium diminue la sécrétion de la corticostérone et des chromogènes PORTER-SILBER (18.OH. DOC), tandis que la sécrétion d'aldostérone est augmentée De même MARX et DEANE (1963) ont observé qu'un tel régime accroît l'activité de la zone glomérulée et diminue celle des zones plus internes. Cette dissociation entre l'augmentation de la sécrétion d'aldostérone par la zone glomérulée et la diminution des glucocorticoïdes sécrétés par la zone fasciculée suggère à nouveau un rôle de type glucocorticoïde pour la 18.OH.DOC.

Source : MNHN, Paris

F. — CONCLUSIONS

Il ressort de cette étude que le comportement de la 18.OH.DOC comparé à celui de la corticostérone est original.

Ces hormones sont respectivement liées dans le plasma à un facteur spécifique différent. La fraction hormonale libre de la 18.OH.DOC est plus importante que celle de la corticostérone. Par ailleurs, en réponse à une agression brève, l'accroissement de la sécrétion de la 18.OH.DOC paraît plus lent. Ces données mettent en évidence un métabolisme différent de la 18.OH.DOC et de la corticostérone. Elles pourraient suggérer que la sécrétion de ces hormones est, tout au moins partiellement, sous la dépendance de facteurs hypophysaires différents. Toutefois, en réponse à une agression prolongée, les variations du taux plasmatique et de la sécrétion de ces hormones sont généralement associées, elles sont sécrétées par la zone fasciculée. Le fait, joint à l'intervention préférentielle de la 18.OH.DOC au cours des phénomènes de mobilisation des réserves de l'organisme, suggère par analogie avec la corticostérone, un rôle de type glucocorticoïde pour cette hormone.

A ce propos, il est curieux de remarquer que chaque fois que nous observons une augmentation très importante du taux de la 18.OH.DOC dans le plasma (cas du Rat soumis au jeûne plus froid et du Rat refroidi par confinement) il y a une chute très importante, voire une disparition du glycogène hépatique (le taux du glycogène hépathique est alors 10 à 30 fois plus faible que chez le Rat normal ; résultats inédits).

En dernière analyse, l'exemple le plus suggestif d'un rôle de type glucocorticoïde de la 18.OH.DOC chez le Rat, est l'observation chez l'hibernant d'une corrélation entre la vitesse de la chute corporelle au cours du sommeil hivernal et le taux plasmatique des 17-hydroxycorticostéroïdes (voir chap. II, 2e partie). Le taux du glycogène hépatique est alors aussi abaissé. Le rôle de la fonction corticosurrénalienne au cours du jeûne hivernal est donc analogue à celui noté chez le Rat soumis au jeûne et au froid. Dans ces conditions, il y a intervention quantitative de l'hydrocortisone chez le Lérot et le Hérisson, de la 18.OH.DOC et de la corticostérone chez le Rat. Nous avons interprété cette élévation de l'activité corticosurénalienne dans chacun de ces cas, par le rôle joué par les glucocorticoïdes dans le mécanisme de la gluconéogénèse. La 18.OH.DOC pourrait donc jouer un rôle en relation avec ces phénomènes physiologiques. Cette interprétation d'un rôle de type glucocorticoïde pour la 18.OH.DOC n'implique aucun mécanisme d'action particulier de cette hormone qui reste à préciser. Il peut par exemple être envisagé que son action se développe parallèlement à celle de la corticostérone et potentialise ses effets, de la même façon qu'il a été observé que la corticostérone et l'hydrocortisone injectées concurremment provoquent une augmentation du glycogène hépatique plus importante qu'administrées séparément (Olson et coll., 1944).

Source : MNHN, Paris

CONCLUSIONS DE LA PREMIÈRE PARTIE

L'intervention de la fonction corticosurrénalienne chez le mammifère homéotherme permanent sonmis au froid ou an jeûne (Rat) on au jeûne plus froid (Rat, Cobaye) a été étudiée à l'aide de divers tests de mesures : variations du poids de la glande, du taux des corticostéroïdes dans le plasma, de l'activité sécrétrice *in vitro*.

L'ensemble de nos résultats indique que, de même que dans le cas du jeûne et du jeûne plus froid, le froid seul manifeste son action sur la fonction corticosurrénalienne en provoquant une mobilisation des réserves énergétiques de l'animal. La réponse corticosurrénalienne à ces conditions est quantitative : l'accroissement du taux hormonal plasmatique est proportionnel à la chute pondérale.

Ces résultats mettent en évidence l'intervention et ainsi très probablement le rôle essentiel de la fonction corticosurrénalienne lors des agressions physiologiques déterminant une mobilisation des réserves de l organisme.

Par ailleurs, chez le Rat, nous observons que la réponse à l'exposition au froid, ou au jeûne plus froid, est aussi de nature qualitative. L'action privilégiée de la 18.OH.DOC par rapport à la corticostérone, est particulièrement nette dans ces conditions de déficit de la balance énergétique. L'élévation de la sécrétion et du taux plasmatique de la 18.OH.DOC est alors plus importante que celle de la corticostérone. Le comportement original de la 18.OH.DOC par rapport à la corticostérone a été observé chez le Rat soumis à diverses conditions expérimentales. L'ensemble de ces résultats suggère un rôle de type glucocorticoïde pour cette hormone.

Source : MNHN, Paris

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE DE LA FONCTION CORTICOSURRÉNALIENNE CHEZ LE MAMMIFÈRE HOMÉOTHERME HIBERNANT AU COURS DU SOMMEIL HIVERNAL

ÉTUDE SUR LE LÉROT ET LE HÉRISSON

(Eliomys quercinue L. — Erinaceus europaeus L.)

INTRODUCTION

L'hibernation se manifeste dans la nature sous des aspects variés. Aussi, une définition n'accordant *a priori* aucune importance fondamentale à telle caractéristique physiologique particulière et permettant d'englober tous les états de létbargie, est particulièrement séduisante. L'hibernation peut ainsi être définie d'un point de vue général « comme la régulation d'un ensemble de paramètres physiologiques à un niveau choisi pour une espéce donnée et déterminant une dépense minimale d'énergie » (Strumwasser, 1960). Cette définition, basée sur la notion d'économie des dépenses métaboliques que procure la léthargie, permet d'englober aussi bien l'hypothermie légère de l'Ours brun en hiver que la léthargie journalière de la Chauve-souris (Kayser, 1963). En effet, l'économie optimum d'utilisation des réserves sera acquise à une température relativement élevée chez un mammifère de grande taille pour lequel l'énergie nécessitée par le réchauffement consécutif à une baisse importante de la température corporelle serait trop grande (Morrison, 1960). Au contraire, cette économie sera réalisée à une température beaucoup plus basse dans le cas d'un animal de quelques grammes pour lequel la récupération de l'homéothermie ne représente qu'une dépense métabolique relativement faible (Pearson, 1960).

La caractéristique fondamentale des mammiféres hibernants réside ainsi dans la faculté possédée par ces espèces, d'abaisser l'intensité de leur métabolisme lors de conditions écologiques défavorables et de permettre la chute de leur température corporelle, tout en maintenant à ce niveau une régulation des processus vitaux. Cette action apparaît fréquemment résumée dans la littérature par l'expression : les hibernants arrêtent leur « thermostat », ou mieux, ils règlent leur « thermostat physiologique » à un niveau seuil (Lyman, 1961). En effet, il est important de noter que durant la léthargie, il n'y a pas perte de l'homéostasie et que l'ensemble du cycle hivernal est sous la dépendance d'un contrôle physiologique très précis (Lyman et Chatfield, 1955).

Par exemple, si pour des variations de température limitées entre 5 et 15 °C, la température corporelle de l'bibernant peut suivre passivement les variations de la température environnante, une baisse jusqu'aux environs de 0 °C détermine une augmentation de la consommation d'oxygène, l'animal restant en léthargie (Wyss, 1932 ; Lyman, 1948 ; Kayser, 1953). Une baisse plus accentuée provoque le réveil.

Un état de vigilance métabolique et nerveuse persiste donc au cours de l'hibernation. Ceci est, en outre, bien mis en évidence par la manifestation de réveils périodiques en l'absence de toute stimulation externe. Suivant ces données, l'hibernation se distingue totalement de la poïkilothermie des vertébrés inférieurs. L'entrée en léthargie elle-même n'est pas un phénomène passif. Il paraissait en effet tentant de considérer les hibernants comme des homéothermes imparfaits qui entrent en léthargie, forcés en quelque sorte par le froid, par suite d'une thermo-

Source : MNHN, Paris

régulation insuffisante (EISENTRAUT, 1960). Cependant, il a été observé que le métabolisme de sommet est plus élevé chez l'hibernant en hiver qu'en été, bien qu'à cette époque de l'année le métabolisme de base soit abaissé (GIAJA et POPOVIC, 1952 ; POPOVIC, 1959). KAYSER a montré, dès 1940, que les mécanismes d'adaptation au froid se manifestent chez les hibernants. De plus, nne étude récente snggère que les variations de température dans la zone d'habitat naturel de *Citellus tridecemlineatus* induisent un degré d'acclimatation au froid tout à fait analogue à celui existant dans ces conditions chez un boméotherme permanent, tel le Rat (POHL et HUART, 1965). Cette acclimatation au froid persiste durant l'hibernation et se manifeste au cours des réveils périodiqnes. Le déclencbement de l'bibernation ne peut donc être un phénomène dont la cause déterminante directe est la baisse de la température extérieure, la capacité de lutte contre le froid étant accrue en biver.

Par ailleurs, le dynamisme de l'entrée en hibernation est nettement mis en évidence chez la Marmotte où l'on observe d'abord une diminution de la fréquence cardiaque, puis de la consommation d'oxygène, puis de la température corporelle, à l'inverse de ce qui se passe chez le poïkilotherme (LYMAN, 1958). De même, STRUMWASSER (1959) a indiqué que chez *Citellus beecheyi* le refroidissement corporel s'effectuait en plusieurs phases discontinues de baisse de température, séparées par des périodes de réchauffement. Tout se passe comme si l'animal essayait, puis adaptait la régulation de son hypotbermie à un niveau de plus en plus bas.

De cette revne succincte de diverses observations expérimentales, il est possible de conclure que la léthargie bivernale représente, en quelque sorte, une « fuite active » de l'animal devant l'agression. De ce point de vue, un tel comportement présente de grandes analogies avec la migration de certains poissons et oiseaux (FONTAINE, 1953, 1954).

Le bnt de cette introduction est, pour nous, de faire apparaître que le problême de l'hibernation peut se poser sons nn aspect dynamique, aspect parfois sous-estimé encore à notre époque. A l'appui de cette conception, nos résultats mettront en évidence la participation active de la corticosurrénale au déroulement de l'hibernation. Ils montreront en outre l'analogie existant dans l'intervention et le rôle de la fonction corticosurrénalienne chez l'boméotberme permanent soumis au froid, ou au jeûne plus froid, et chez l'boméotherme hibernant au cours du sommeil hivernal.

CHAPITRE I

ÉTUDE DE L'ÉVOLUTION DU POIDS CORPOREL ET DE LA PÉRIODICITÉ DES PHASES DE SOMMEIL DURANT L'HIBERNATION CHEZ LE LÉROT ET LE HÉRISSON

L'hibernation est, dans la nature, un phénomène cyclique et à l'approche de la saison froide, la tendance à la léthargie se manifeste de plus en plus intensément. La cbute de la température extérieure et la diminution de la nourriture disponible peuvent être les facteurs déterminant la préparation et le déclenchement du sommeil hivernal. En effet, KAYSER (1961 *b*) indique que chez le Lérot, l'installation de l'hibernation peut être avancée de 2 mois avant la saison normale, par simple exposition continue au froid. Le jeûne et le froid paraissent bien être les causes naturelles induisant cbez cette espèce le sommeil hivernal qui n'apparaît pas si l'animal est nourri durant l'hiver (LACHIVER et BOULOUARD, 1965).

Par contre, selon PENGELLEY et FISCHER (1963) l'bibernation chez *Citellus lateralis* n'est pas simplement une réponse à des conditions adverses de température et de nourriture, mais elle s'inscrit suivant un cycle pbysiologique interne dont la périodicité est d'environ une année.

Source : MNHN, Paris

Il apparaît donc exister des différences importantes entre espéces dans les facteurs déterminant le sommeil hivernal et le réveil printanier. Pour certaines, l'existence de facteurs internes indépendants des conditions extérieures, semble bien établie ; pour d'autres, tel le Lérot, l'action des facteurs externes paraît essentielle.

De même que l'activité saisonnière de certains hibernants s'inscrit dans un cycle annuel précis, sous la dépendance probable d'un rythme interne, l'hibernation elle-même se déroule généralement selon une périodicité bien établie. Au début, la durée des phases de sommeil est courte, atteint une valeur maximale, puis décroît régulièrement jusqu'à la fin de l'hibernation (KAYSER, 1952 *a* ; PENGELLEY et FISHER, 1961 ; STRUMWASSER et coll., 1964 ; FISHER, 1964). STRUMWASSER suggère le rôle prépondérant du systéme nerveux dans la régulation de l'hibernation. Il pourrait être le déterminant essentiel du sommeil hivernal et des réveils périodiques. Cependant, si l'importance fondamentale du système nerveux dans la préparation et l'induction de la léthargie ne peut être sous-estimée, cette interprétation ne tient pas compte des différences observées entre espéces.

Nous allons montrer que chez le Lérot et le Hérisson, l'hibernation se déroule en l'absence de tout rythme périodique précis dépendant d'une structure nerveuse analogue à une « horloge interne » pré-réglée.

Cette étude préalable des conditions physiologiques du déroulement de l'hibernation, nous permettra d'interpréter nos résultats sur l'activité corticosurrénalienne durant le sommeil hivernal (chap. IV).

A. — ÉTUDE SUR LE LÉROT

1) Évolution du poids corporel durant le sommeil hivernal

Au début de décembre, les animaux sont en groupes à l'extérieur du laboratoire, et nourris. Ils ne présentent alors aucune tendance apparente à la léthargie. Ils sont mis individuellement à la chambre froide, sans nourriture ni eau de boisson, dans des boîtes (30 × 20 × 15 cm), contenant des copeaux de bois et du coton cardé. Aprés un délai de 12 à 48 heures de présence à 5 °C, le Lérot soumis au jeûne, entre en hibernation. Durant cette courte période, il s'est confectionné un nid.

Résultats.

La perte de poids initial constatée après 8 jours passés à 5 °C est en moyenne de 3,4% du poids du corps et peut s'élever à 7,5% chez les gros Lérots (150 g). Ensuite, au cours de l'hibernation, le poids corporel diminue de façon linéaire en fonction de la durée de la léthargie. Il en est de même pour le Lérot isolé et soumis au jeûne dans les conditions de température extérieure (LACHIVER et BOULOUARD, 1965). La figure 20 résume ces observations. La perte procentuelle de poids mesurée aprés 40, 150 et 320 jours de léthargie est en moyenne égale à 0,175 g % par jour. Elle ne varie pas au cours du sommeil hivernal pour un animal donné. Notons la chute pondérale très importante aprés 322 jours d'hibernation (58% du poids initial), ce qui montre l'importance des réserves métaboliques initiales.

Discussion.

Le Lérot, placé à une température constante, sans nourriture et sans eau, peut donc rester en hibernation durant au moins 5 à 6 mois. Cette durée peut atteindre 10 mois et cette dernière

Source : MNHN, Paris

valeur n'est très probablement pas une limite extrême. Il est évident que cette durée dépend des réserves initiales de l'animal et de la vitesse d'utilisation de ces réserves.

Ces observations mettent en évidence l'absence d'un réveil saisonnier indépendant des conditions de température chez cette espèce. Elles indiquent par ailleurs que la perte de poids durant la léthargie s'effectue en fonction de conditions établies au début de l'hibernation, aucune variation sensible de la perte procentuelle de poids n'apparaissant avant 150 ou 220 jours de sommeil. Tout se passe comme si l'animal réglait, au déhut du sommeil hivernal, sa perte de

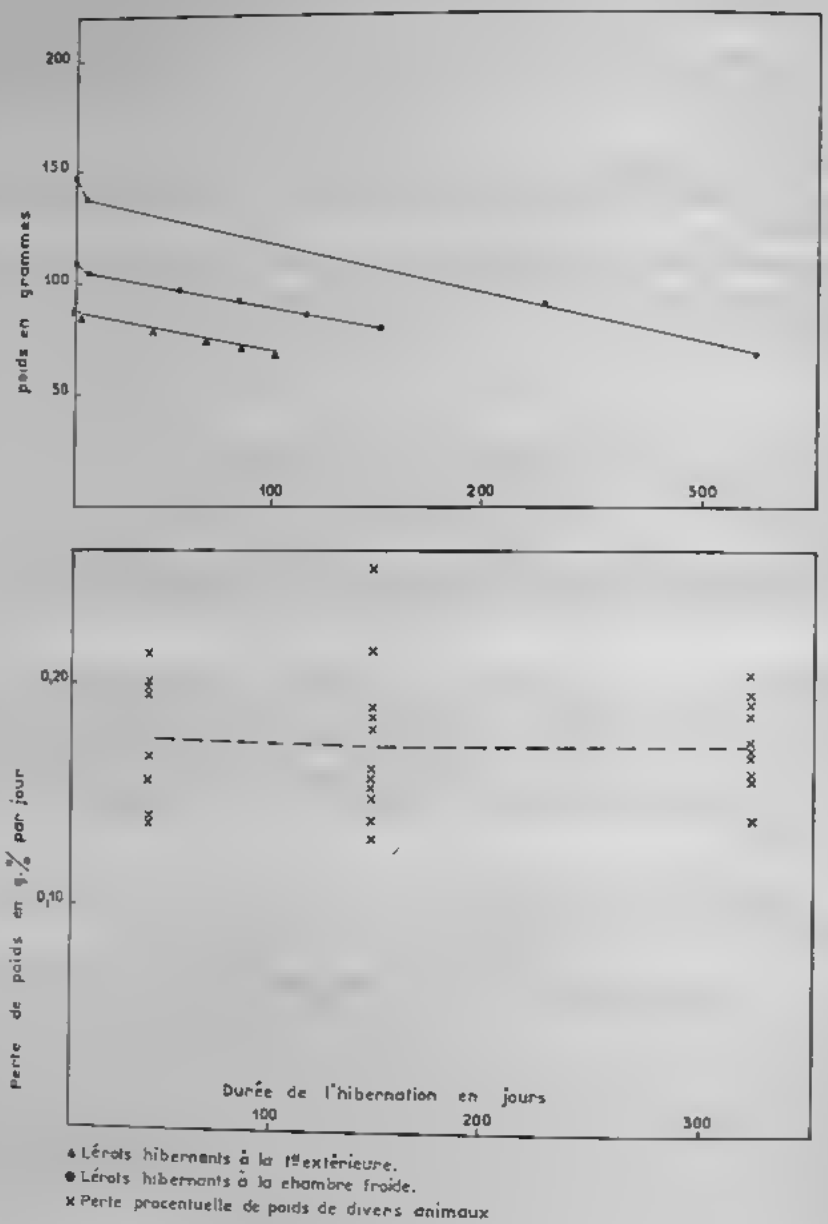


FIG. 20. — Evolution de la chute pondérale chez le Lérot en fonction de la durée de l'hibernation.

poids en relation avec des conditions physiologiques internes. L'examen de la perte de poids durant la léthargie induite en été, nous permettra de préciser ce dernier point.

Source : MNHN, Paris

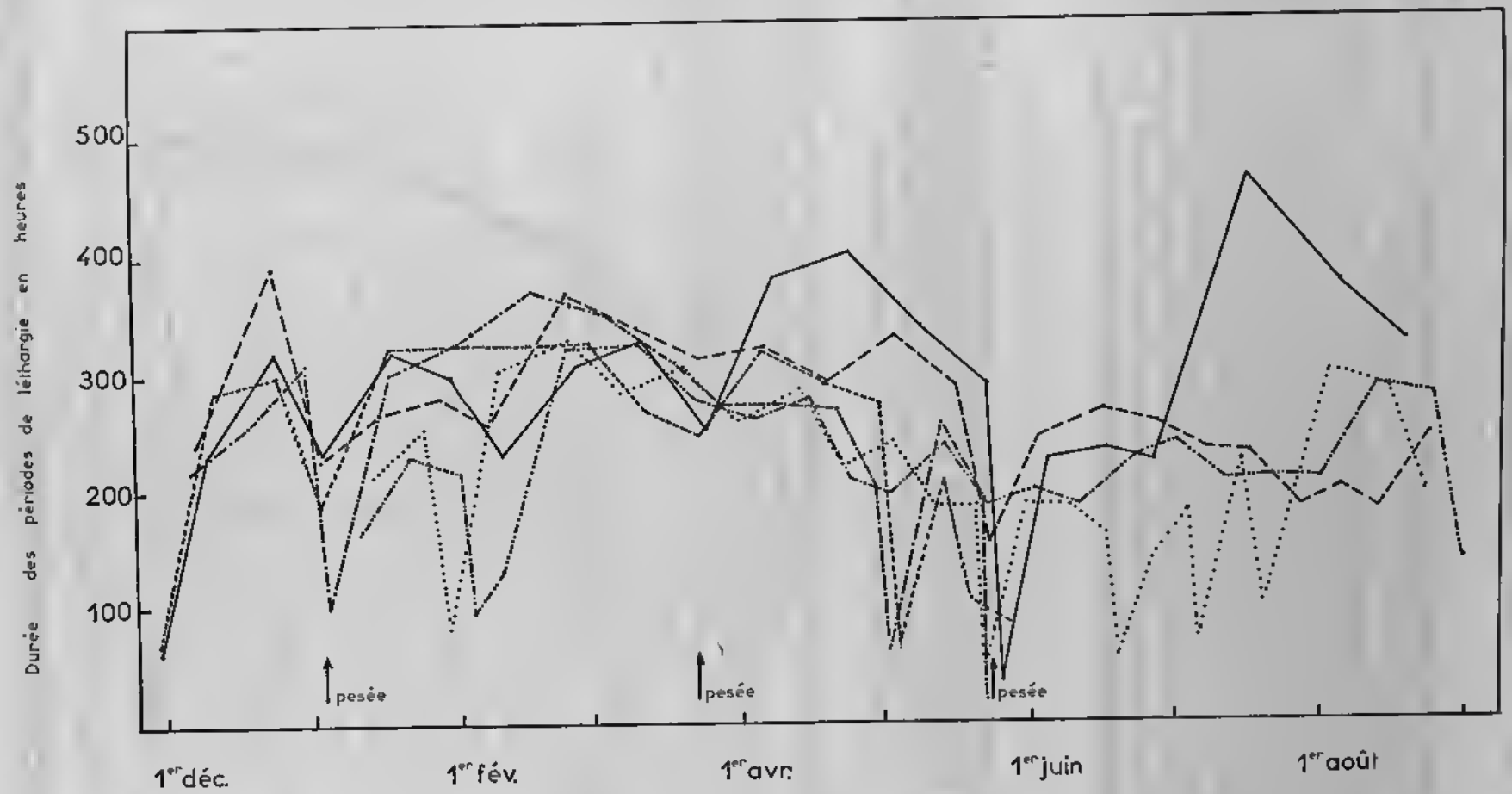


FIG. 21. — Evolution de la durée des phases de sommeil chez le Lérot en hibernation à température constante : 5 °C. Année 1965-1966.

Source MNHN, Paris

2) Périodicité des phases de sommeil et de réveil durant le sommeil hivernal

Un accroissement progressif de la fréquence des phases de sommeil et de réveil au cours du déroulement de l'hibernation a été observé chez certaines espèces (cf. introduction de ce chapitre). S'il en est de même pour le Lérot, il est nécessaire pour rendre compte de l'évolution linéaire du poids corporel, d'envisager une relation entre les durées respectives des phases de léthargie et de réveil : à une phase de léthargie prolongée correspondra un réveil de longue durée et inversement. En effet, les réveils sont responsables pour 90% de la perte de poids durant la léthargie (Kayser, 1952 *b*). Nous avons entrepris de vérifier cette hypothèse, de l'association de la durée des phases de sommeil et de réveil, à l'aide d'une technique d'enregistrement continu des variations de la température du nid où se trouve l'animal en léthargie. Nous pouvons ainsi mesurer avec précision la durée respective des phases de sommeil et de réveil.

Résultats.

Au cours de cette étude effectuée durant deux années consécutives sur 11 Lérots en hibernation continue durant 290 à 329 jours, nous n'avons pu mettre en évidence d'évolution cyclique de la durée des phases de sommeil qui se succèdent de façon irrégulière pendant toute la léthargie (Lachiver et Boulouard, 1967) (fig. 21). De même, nous constatons l'absence de corrélation entre la durée d'une phase de sommeil et le réveil consécutif.

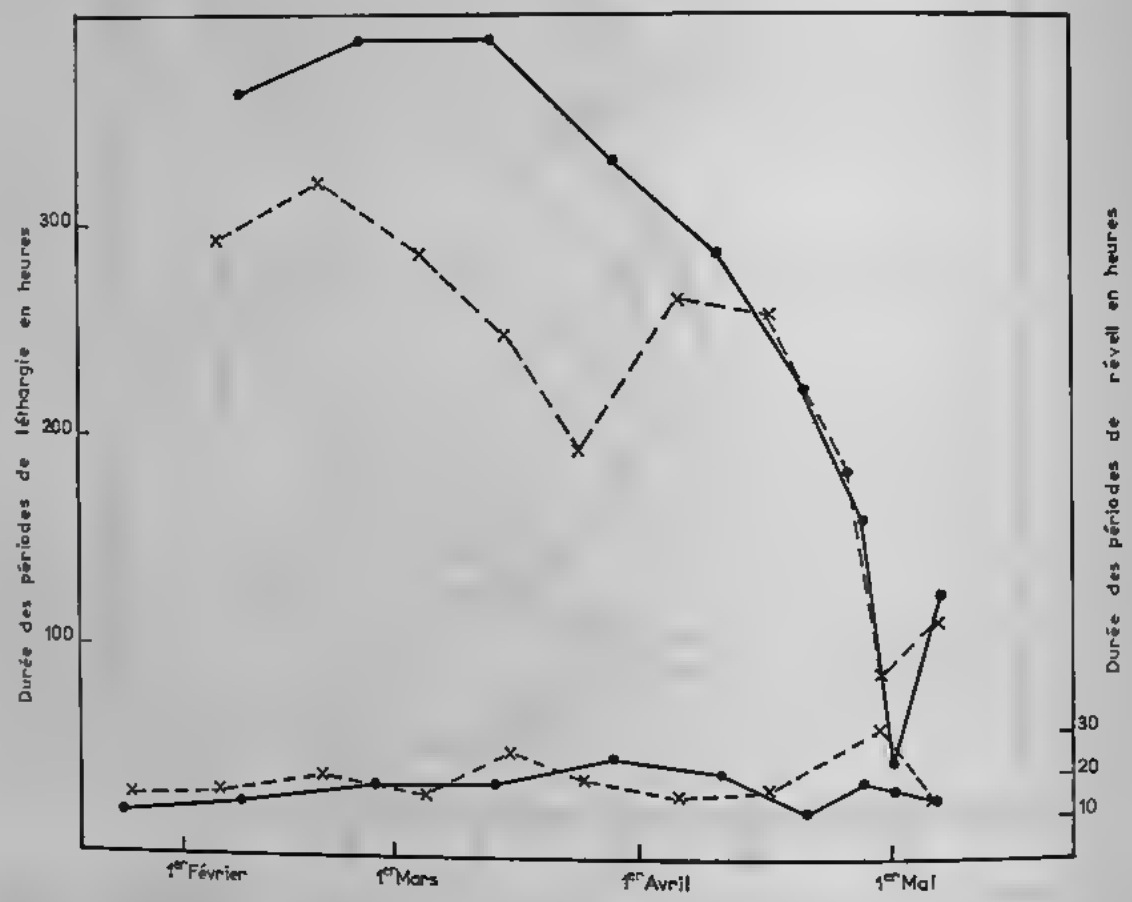


Fig. 22. — Evolution des phases de sommeil et de réveil chez le Spermophile en hibernation à température constante : 5 °C. Les animaux sont en hibernation depuis le début décembre. Les mesures sont effectuées à partir du 18 janvier.

Source : MNHN, Paris

Discussion.

L'évolution du poids corporel chez le Lérot en hibernation peut ainsi être expliquée par l'absence de rythme cyclique et saisonnier des phases de sommeil et de réveil tout au long de la léthargie. Ce résultat obtenu chez le Lérot contraste avec les données que nous avons obtenues chez le Spermophile *(Citellus citellus)* et soumis aux mêmes conditions expérimentales. Il apparaît alors trés nettement chez cette dernière espéce un rythme cyclique trés précis : diminution progressive des phases de sommeil en fin d'hibernation, la durée des réveils restant constante (fig. 22). Ce dernier fait est en accord avec les observations de KAYSER (1952 *a*) et celles de divers auteurs sur des espéces voisines appartenant au genre *Citellus* (PENGELLEY et FISHER, 1961 ; STRUMWASSER et coll., 1964).

3) Évolution du poids corporel chez le Lérot mis en léthargie en été

a) LÉTHARGIE INDUITE EN ÉTÉ SANS PRÉPARATION PRÉALABLE

Dans une premiére expérience, les animaux étant depuis deux mois élevés à l'extérieur du laboratoire aprés leur sortie de l'hibernation, sont, à la fin du mois de juin, mis isolément à la chambre froide et soumis au jeûne.

Résultats.

Après 5 jours de présence à 4 °C, on constate que tous les animaux sont en létbargie et ont confectionné un nid, sauf l'un d'entre eux, mort en sommeil.

La perte de poids initial, aprés 5 jours, est de 16,7% (tableau 14). Elle est beaucoup plus importante que celle constatée précédemment en hiver. De même, ensuite, la perte de poids procentuelle reste trés élevée (0,510), soit entre 3 et 4 fois supérieure à celle observée durant le sommeil hivernal.

	Poids corporel initial 26.6	Poids corporel le 1.7	Perte de poids du 26.6 au 1.7	Poids corporel le 16.7	Perte procentuelle de poids du 1.7 au 16.7
♀	88,8	75,4	15,1 %	70,5	0,433
♂	68,8	59,4	13,7 %	54	0,666
♂	75,6	62,5	17,3 %	57,6	0,523
♂	71,2	61,9	13,1 %	55,2	0,721
♀	73,4	63,7	13,2 %	60,0	0,387
♀	94,6	82,3	13,0 %	76,9	0,437
♂	150,0	114,4	23,7 %	105,0	0,547
♂	127,8	102,8	19,5 %	96,2	0,428

TABLEAU 14. — Evolution du poids corporel (en g) chez le Lérot mis brutalement en léthargie en été par exposition au jeûne et au froid (4 °C).

Source : MNHN, Paris

Discussion.

La variation du poids corporel au cours de la léthargie induite brutalement en été, est donc beaucoup plus importante que lorsqu'elle est provoquée à la fin de l'automne. Remarquons toutefois que les mois de juin et de juillet qui se situent au moment de la période d'activité sexuelle (Boulouard, 1966) sont probablement l'époque de l'année la plus défavorable pour l'induction de l'hibernation. Si l'hibernation est définie par « une régulation a minimum » des processus métaboliques (Wyss, 1932), il est certain que la léthargie provoquée brutalement en été n'est pas une « bonne » hibernation. Le Lérot n'est pas, en été, adapté à la léthargie. Ces résultats montrent la nécessité d'une préparation préalable à l'hibernation. Nous allons montrer que cette adaptation dépend des conditions de la température environnante.

b) Léthargie induite en été après un séjour préalable a basse température

Les animaux sont mis à la chambre froide le 3 décembre et gardés en hibernation jusqu'au 5 mai (151 jours). Ils sont alors réveillés et nourris mais restent exposés à une température constante de 5 °C. Dans ces conditions, leur poids corporel augmente jusqu'au 27 juillet, date à laquelle il est supérieur à celui observé antérieurement au début de l'hibernation en décembre (tableau 15). Les animaux sont à ce moment soumis au jeûne et entrent en léthargie. Ils sont gardés en sommeil jusqu'au 18 novembre, puis sacrifiés.

	Poids corporel initial le 6_12	Poids corporel le 5_5	Perte procentuelle de poids du 6_12 au 5_5	Poids corporel le 27_7	Poids corporel le 9_10	Poids corporel le 8_11	Perte procentuelle de poids du 27_7 au 18_11
♂	94,0	64,2	0,210	109,0	79,0	68,8	0,326
♀	87,5	63,8	0,179	88,0	72,5	63,0	0,249
♀	86,0	67,2	0,145	89,5	69,0	60,0	0,289
♀	68,8	51,2 *	0,185	78,0	62,0	55,0	0,234

Tableau 15. — Evolution du poids corporel chez le Lérot en hibernation à 5 °C en hiver (151 jours) et en été (114 jours) après maintien du séjour à 5 °C durant la période séparant les 2 léthargies (83 jours).
* Lérot réveillé puis nourri à la chambre froide après 131 jours d'hibernation.

Résultats.

La perte de poids procentuelle moyenne durant la léthargie induite en été (114 jours) est de 0,274. Elle est supérieure à celle observée durant le sommeil hivernal antérieur de ces animaux : 0,180 (tableau 15). Elle est cependant bien inférieure à celle observée durant la léthargie provoquée par l'action brutale du jeûne et du froid et elle est semblable à celle observée chez certains animaux en biver. Cette léthargie induite en été est par ailleurs tout à fait analogue à l'hibernation en hiver. La fréquence cardiaque, observée lors du sacrifice de l'animal en léthargie, n'est pas plus importante et la température corporelle des animaux en sommeil, est sensiblement voisine de la température ambiante. Nous remarquerons à nouveau ici que la perte de poids est linéaire pour toute la durée du sommeil.

Cette expérience a été reprise une autre année. Nous avons alors enregistré la durée des phases de sommeil et de réveil (fig. 23). Les animaux séjournent 15 jours à l'extérieur du labo-

Source : MNHN, Paris

ratoire avant d'être placés nourris à 5 °C pendant 2 mois. Confirmant nos données précédentes, nous voyons (tableau 16) que l'adaptation préalable au froid permet une forte réduction de la vitesse de la chute pondérale chez le Lérot mis en léthargie en été. La durée moyenne des phases de sommeil est alors plus longue (294 heures) que chez les animaux non adaptés (197 heures).

	Durée des phases de sommeil en heures	Durée des phases de réveil en heures	Nombre de réveils	Durée totale de la léthargie en jours	Perte procentuelle de poids	Perte initiale de poids (7j)
Lérots adaptés au froid	348,2	15,1	10	151	0,264	2,5 %
	239,8	11,3	14	151	0,231	8,7 %
Lérots non adaptés au froid	116,8	8,5	10	63	0,434	13,7 %
	350,3	15,3	4	63	0,333	8,1 %
	162,4	8,7	6	44*	0,619	20,0 %
	196,2	10,6	7	63	0,276	9,3 %
	158,2	10,0	4	31*	0,892	14,4 %

TABLEAU 16. — Durée des phases de sommeil et de réveil et perte procentuelle de poids chez le Lérot mis en léthargie en été, après ou sans adaptation préalable à 5 °C.
Mesures effectuées après les 7 premiers jours de mise au jeûne et au froid.
* Mort de l'animal.

Discussion.

Le séjour du Lérot à un froid constant permet donc, soit le maintien, soit l'acquisition des caractéristiques physiologiques de l'adaptation à l'hibernation. La notion de cycle dirigé par une horloge interne n'est donc pas valable chez cette espèce. La qualité de cette adaptation, estimée d'après la valeur de la perte procentuelle du poids corporel, n'est sans doute pas aussi bonne que celle observée chez les animaux placés dans les conditions de variations naturelles de la température à l'entrée de l'hiver. Elle permet cependant de reproduire le phénomène de l'hibernation au début de l'été avec toutes ses caractéristiques essentielles. Il apparaît donc très vraisemblable que la température extérieure joue un rôle essentiel dans la préparation et l'induction du sommeil hivernal chez le Lérot.

B. — ÉTUDE SUR LE HÉRISSON

Évolution du poids corporel au cours du sommeil hivernal

Cette étude est effectuée sur des Hérissons capturés au début du mois de décembre, en Dordogne, par temps froid (0 à 5 °C). Nous avons constaté que ces hibernants sont à cette

Source : MNHN, Paris

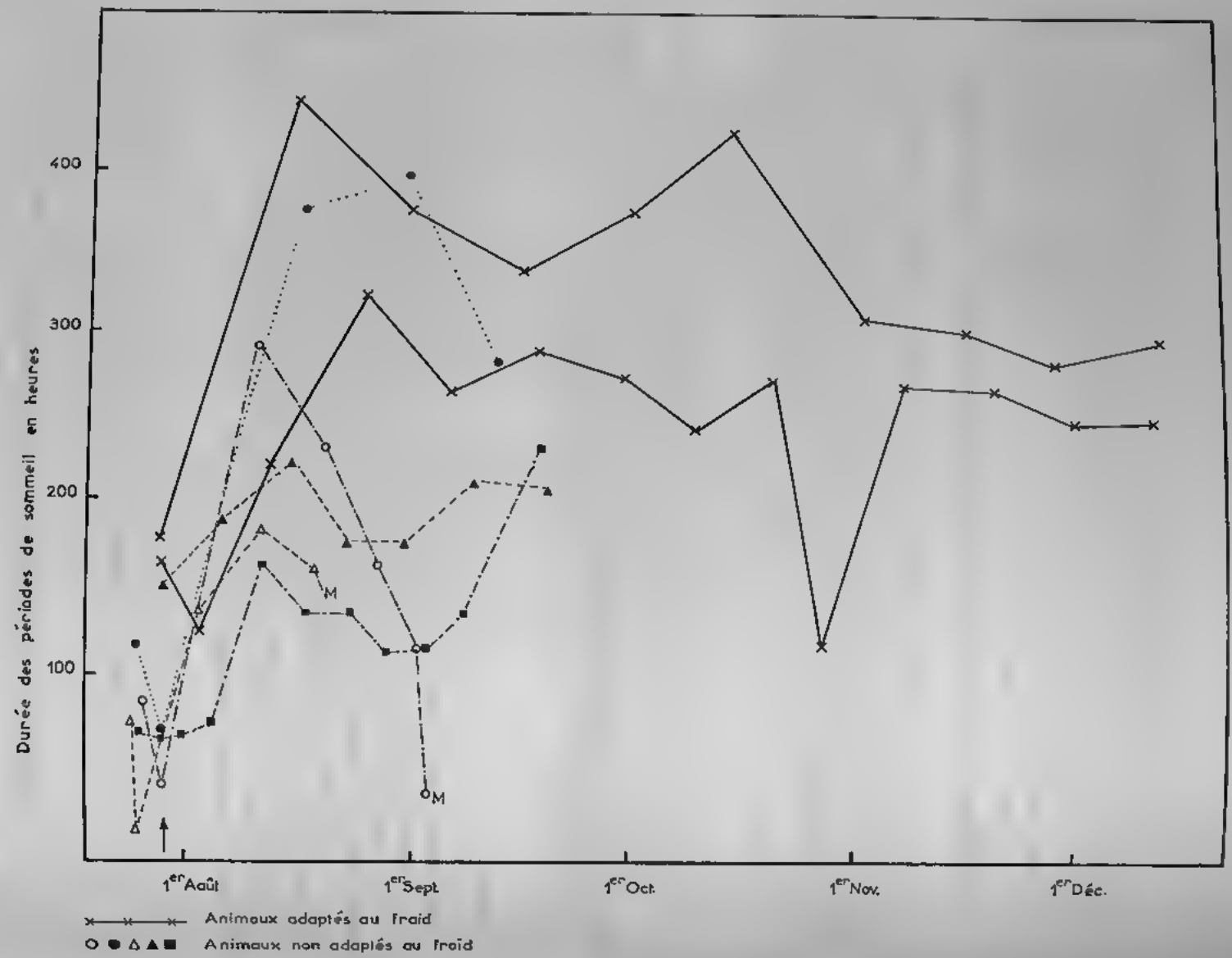


Fig. 23. — Evolution des phases de sommeil chez le Lérot mis en léthargie en été avec ou sans adaptation préalable au froid.

Source MNHN, Paris

époque en sommeil dans la nature. A leur arrivée au laboratoire, ces animaux sont mis au repos dans une grande cage située à l'extérieur durant 48 heures avec de la nourriture à volonté. Celle-ci est généralement refusée et, après ce délai, nous observons que la plupart des Hérissons sont en hibernation. La préparation à la léthargie s'est donc effectuée dans des conditions naturelles. Les animaux sont alors pesés et mis isolément à la chambre froide (5 °C), dans des cages (45 × 35 × 25 cm), avec de la paille. Aucune nourriture, ni eau de boisson ne leur est fournie pendant toute la durée de l'hibernation.

Résultats.

La perte procentuelle de poids mesurée au cours d'une première année d'étude sur les Hérissons mis à la chambre froide au même moment et sacrifiés après 69, 82 ou 150 jours d'hibernation, est en moyenne égale à 0,241 (tableau 20, p. 145). Cette valeur moyenne est très voisine de celle indiquée par Camus et Gley (1901), et Kristofferson et Suomalainen (1964). Cependant, nous pouvons observer que cette perte procentuelle de poids est très variable selon les animaux (valeurs extrêmes 0,119 et 0,446). L'examen des valeurs individuelles nous montre que ces différences ne peuvent être attribuées à la durée de la léthargie. Cette constatation a été vérifiée au cours d'une autre année, 7 Hérissons capturés dans les mêmes conditions ont pu être maintenus en léthargie du 11 décembre au 19 juillet, soit 221 jours. La perte procentuelle de poids est alors égale à 0,156 $\pm$ 0,006. Cette valeur faible suggère fortement une évolution linéaire de la chute pondérale tout au long du sommeil hivernal. Effectivement, d'après nos mesures effectuées sur 4 animaux capturés en décembre et maintenus en hibernation durant 150 à 170 jours, nous ne constatons qu'une modification légère de la perte procentuelle de poids après 129 jours d'hibernation. Dans les 3 autres cas, la chute pondérale se maintient constante, soit jusqu'au 11 mai, soit jusqu'au 1er juin (fig. 24). De même, chez 3 Hérissons en captivité

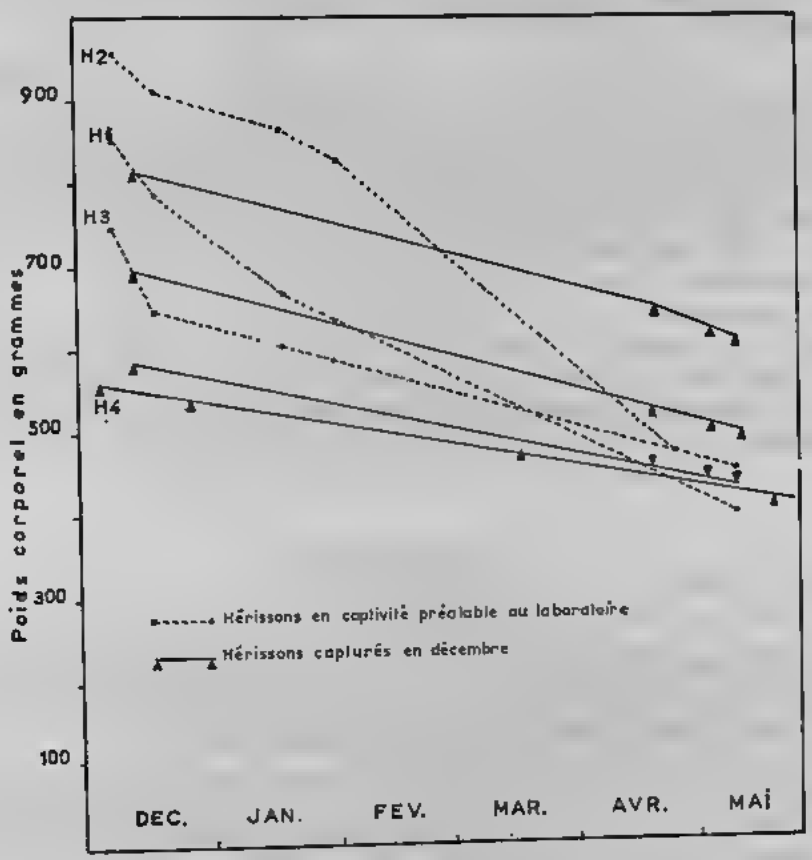


Fig. 24. — Evolution de la chute pondérale chez le Hérisson en fonction de la durée de l'hibernation à 5 °C.

Source : MNHN, Paris

préalable au laboratoire depuis 6 mois et mis en hibernation en décembre, la vitesse de la chute pondérale reste fixe chez 2 animaux (H_1 et H_3, fig. 24), soit à partir du 18 décembre, soit à partir du 18 janvier. Par contre, dans le cas du Hérisson H_2, la perte procentuelle de poids augmente considérablement au cours de l'hibernation. Cette observation, qui montre que la constante de la chute procentuelle de poids n'est qu'un cas général comportant des exceptions, sera discutée.

Discussion.

Le Hérisson, de même que le Lérot, peut être maintenu en léthargie prolongée pendant plus de 6 mois et cette durée n'est pas une limite extrême. Dans ces conditions, la vitesse de la chute pondérale est faible, elle ne varie généralement pas en fonction de la durée de l'hibernation. Ces observations sont en contradiction avec les conclusions de KRISTOFFERSSON et SUOMALAINEN 1964). Selon ces auteurs, la perte de poids au cours de l'hibernation correspond à un phénomène cyclique pouvant être divisé en 3 parties : début, milieu et fin de l'hibernation. Cependant, les valeurs indiquées ne sont pas convaincantes. La perte procentuelle de poids entre le milieu et la fin de l'hibernation ne varie que de 0,21 à 0,24, et malgré le grand nombre d'animaux utilisés, aucun calcul statistique n'est effectué, ce résultat provient vraisemblablement de variations individuelles très importantes.

La chute pondérale se maintient chez nos hibernants, capturés dans la nature au début de décembre, à un niveau constant jusqu'au milieu du mois de mai. Pourtant, nous avons observé qu'à cette époque, dans leur milieu naturel, les animaux sont éveillés depuis 1 ou 2 mois et en pleine phase d'activité sexuelle. Ainsi, l'interprétation de KRISTOFFERSSON et SUOMALAINEN suivant laquelle « l'augmentation de la perte de poids à la fin mars est en relation avec des phases de réveil plus fréquentes et sous la dépendance de facteurs endogènes contrôlant le rythme annuel » ne nous paraît pas justifiée. Chez cette espèce, ainsi que nous l'avons observé chez le Lérot, les conditions écologiques et plus particulièrement le facteur température, jouent très probablement un rôle prédominant.

Par ailleurs, que signifie l'expression « fin de l'hibernation » chez l'animal soumis à une température constante, isolé du bruit et placé à l'obscurité ? Au cours des réveils périodiques, la survie de l'animal n'est assurée que par l'induction d'une nouvelle phase de léthargie. Contrairement aux conditions naturelles, il n'a pas la faculté occasionnelle de se nourrir et de boire. Il est alors évident que la durée de la léthargie n'est déterminée que par la quantité de réserves disponibles et par leur vitesse d'utilisation comme le montrent nos expériences d'hibernation prolongée. Ces facteurs sont variables d'un animal à l'autre, ils sont sous la dépendance de la préparation à l'hibernation. Dans ces conditions d'hibernation obligatoire, une réorganisation du métabolisme intermédiaire peut être nécessaire dans certains cas, par suite de l'épuisement de certaines sources énergétiques et modifier la vitesse de la chute pondérale. Cette réorganisation ne peut être interprétée comme un phénomène cyclique saisonnier car elle dépend vraisemblablement uniquement de la qualité de l'adaptation à l'hibernation et de la quantité de réserves disponibles.

C. — CONCLUSIONS

L'étude de l'évolution du poids corporel et de la succession des phases de sommeil et de réveil au cours du sommeil hivernal, indique que l'hibernation, chez le Lérot et le Hérisson, se déroule en l'absence de tout rythme cyclique saisonnier d'origine interne.

Après une première phase d'adaptation, le poids corporel, chez le Lérot et le Hérisson, décroît très généralement de façon linéaire en fonction de la durée de la léthargie. La durée de l'hibernation induite à température constante, ne dépend donc que de la quantité de réserves énergétiques disponibles et de la vitesse d'utilisation de ces réserves.

Source : MNHN, Paris

L'étude comparée de la vitesse de la chute pondérale au cours du sommeil hivernal et de la léthargie induite en été chez le Lérot, avec ou sans adaptation préalable au froid, fait apparaître que l'intensité de la mobilisation des réserves énergétiques durant l'hibernation, s'effectue en fonction des conditions physiologiques d'adaptation établies préalablement au déclenchement du sommeil. Ces conclusions nous permettront d'interpréter le rôle de la fonction corticosurrénalienne au cours de l'hibernation.

CHAPITRE II

ACTIVITÉ CORTICOSURRÉNALIENNE AU COURS DU SOMMEIL HIVERNAL CHEZ LE LÉROT ET LE HÉRISSON

Le sommeil hivernal est très généralement considéré comme une manifestation d'adaptation saisonnière aux conditions de froid et d'absence de nourriture sévissant en hiver. Un rôle capital a souvent été attribué à l'involution des glandes endocrines dans son déterminisme (Adler, 1920 ; Kayser, 1940, 1961 ; Popovic, 1960 ; Hoffman, 1964). De ce point de vue, l'intervention du système endocrinien, associée à une chute de la calorification de l'animal en automne, serait en quelque sorte passive. Son involution serait la, ou une, condition nécessaire permettant l'installation du sommeil.

Nos résultats ne seront pas en accord avec cette conception. Ils montreront que la corticosurrénale ne peut être considérée comme inactive ou au repos durant l'hibernation et que l'intensité de son fonctionnement est alors conditionnée par l'état physiologique de l'animal et la préparation à l'hibernation. Avant d'aborder l'étude de ce problème, il nous faut définir préalablement les particularités du fonctionnement de cette glande endocrine au cours de la léthargie.

A. — ACTIVITÉ CORTICOSURRÉNALIENNE DURANT LA PHASE LÉTHARGIQUE ET LE RÉVEIL CONSÉCUTIF CHEZ LE LÉROT ET LE HÉRISSON

Au cours de l'hibernation, le sommeil léthargique n'est pas continu et périodiquement en l'absence de toute stimulation externe, l'animal récupère son homéothermie pour une durée de quelques heures (tous les 10 jours en moyenne dans le cas du Lérot (Lachiver et Boulouard, 1967)). La cause de ces réveils spontanés n'est pas connue (Fisher, 1964). La dépense d'énergie, qui est extrêmement faible au cours de la phase d'hypothermie par suite du ralentissement extrême de tous les processus vitaux (activité cardiaque et nerveuse, respiration), est au contraire très importante au cours du réchauffement (Adolph et Richmond, 1955). Il est possible d'envisager une répercussion de ces deux aspects physiologiques très différents au niveau de l'activité corticosurrénalienne et il semble légitime de présumer un fonctionnement tout au moins très ralenti chez l'animal dont la température corporelle est voisine de 5 °C.

Source : MNHN, Paris

1) Action du réveil sur le taux des corticostéroïdes plasmatiques

a) Cas du Lérot

Si l'on suppose que la surrénale est hypofonctionnelle durant la phase léthargique et reprend son activité au cours du réchauffement, ces variations peuvent se traduire au niveau du taux des corticostéroïdes plasmatiques. Dans le but de vérifier cette éventualité, nous avons effectué le dosage de la corticostérone et des 17-hydroxycorticostéroïdes du plasma chez le Lérot en hibernation à la chambre froide et sacrifié, soit en état de léthargie profonde (température corporelle 5 à 7 °C), soit après récupération de l'homéothermie consécutive à un réveil provoqué par perturbation de l'animal en sommeil. La perturbation consiste simplement dans la sortie de l'animal de sa boite-abri à la chambre froide. Les Lérots soumis à un réveil sont sacrifiés environ 2 heures après le déplacement, cause du réveil (l'animal est alors très actif, température corporelle voisine de 37 à 38 °C) et après anesthésie rapide au nembutal (15 à 20 mg par animal). Les Lérots en léthargie sont sacrifiés immédiatement après la sortie de la chambre froide, sans anesthésie.

Résultats.

Une expérience préliminaire portant sur des Lérots ayant hiberné dans les mêmes conditions expérimentales : mêmes durées de sommeil à la chambre froide, pertes procentuelles de poids

	Poids initial g.	nombre de jours d'hibernation	perte procentuelle de poids g.% / jour	poids des surrénales mg.	"corticostérone" plasmatique µg./100 ml.
en léthargie	78,4	53	0,154	14,6	26,5
	82,5	53	0,167	14,2	28,0
	101,0	138	0,214	19,0	16,8
	120,5	166	0,140	17,2	27,2
	92,5	166	0,185	21,1	23,7
					24,44 ± 2,04
soumis au réveil	82,2	53	0,156	14,9	28,8
	79,5	53	0,159	16,8	25,5
	125,0	138	0,198	24,1	18,9
	108,0	166	0,176	23,2	29,0
	90,0	166	0,161	18,2	24,6
					25,36 ± 1,83

Tableau 17. — Taux de la corticostérone plasmatique chez le Lérot en hibernation ou soumis à un réveil.

Source : MNHN, Paris

très voisine, met en évidence l'absence de variation du taux de la corticostérone plasmatique consécutivement au réveil (tableau 17). Ces données sont précisées par l'étude des variations du taux des 17-hydroxycorticostéroïdes plasmatiques. Le plasma de 5 animaux sacrifiés au même moment est alors groupé afin de permettre d'effectuer simultanément chaque dosage. Nous n'observerons aucune modification sensible du taux soit des 17-OH.Cs, soit de la corticostérone chez l'animal sacrifié en état d'homéothermie 2 heures après la perturbation provoquant le réveil comparé à l'animal sacrifié en état de léthargie profonde (tableau 18).

	Poids initial g.	Perte procentuelle de poids g%/j.	Poids des surrénales mg.	Teneurs plasmatiques µg/100 ml.		Sécrétion in vitro µg/2 surr. Préincubation		Incubation	
				17OH cs	"B"	17OH cs	"B"	17OH cs	"B"
6 Lérots hibernants 4♀ 2♂	102,3 ± 10	0,192	16,78 ± 1,12	24,9	17,8	0,34	0,12	4,43	1,48
5 Lérots soumis à un réveil 3♀ 2♂	95,9 ± 10,6	0,178	17,10 ± 2,44	25,5	16,0	1,61	0,55	2,65	1,23

TABLEAU 18. — Teneurs plasmatiques et sécrétions des surrénales *in vitro* en 17.OH.Cs et en corticostérone chez le Lérot en léthargie et soumis à un réveil après 102 et 104 jours d'hibernation.

Le tableau 19 rassemble toutes les valeurs obtenues dans des conditions expérimentales semblables, seul, dans deux groupes, le sacrifice est effectué suivant des délais variables au cours de la phase d'homéothermie. L'ensemble de ces valeurs est en complet accord avec les précédents résultats : le réveil du Lérot en hibernation ne détermine aucune variation du taux plasmatique des corticostéroïdes. De plus, il apparaît que le taux de ces corticostéroïdes ne varie pas en fonction de la durée de l'hibernation, tout au moins dans la limite des temps étudiés (33 à 216 jours d'bibernation).

b) Cas du Hérisson

Chez cette espèce, l'anesthésie préalable à la saignée est indispensable, même chez l'animal en état d'bypothermie profonde, par suite du réflexe de mise en boule qui se manifeste toujours lors de la prise de l'animal. Nous avons utilisé l'anesthésie à l'étber. Quinze à vingt minutes sont alors nécessaires pour supprimer ce réflexe chez l'animal en léthargie. Par ailleurs, le déclenchement du réveil est parfois difficile à obtenir. La simple prise de l'animal qui, dans le cas du Lérot, détermine toujours le retour à l'homéothermie, très souvent ne perturbe pas le sommeil du Hérisson et des stimulations répétées (prise de l'animal, frottement des piquants) doivent être effectuées pour induire le réveil qui peut n'apparaître qu'au bout de quelques heures. Pour cette raison, le groupe des animaux réveillés comprend des Hérissons sacrifiés soit au moment du réveil naturel, soit à la fin de la période de réchauffement, ou réveillés depuis quelques heures.

Résultats.

Nous pouvons observer (tableau 20) qu'aucune différence significative du taux plasmatique des 17-hydroxycorticostéroïdes ou de la corticostérone n'apparaît entre l'animal en état de léthargie et celui soumis à un réveil. La dispersion des valeurs dans chaque groupe est importante. Nous verrons ultérieurement qu'elle est en relation avec la perte procentuelle de poids. Par ailleurs,

Source : MNHN, Paris

	nombre de jours d'hibernation	poids initial g	perte procentuelle de poids g%/j	poids des surrénales mg.	teneurs plasmatiques µg/100 ml 17 OHcs	"B"	caractéristiques
en léthargie	33	125,1 ± 7,6	0,156	20,6 ± 1,52	20,8	25,4	2 ♂, 2 ♀
	102	102,3 ± 8,3	0,192	16,8 ± 1,12	25,0	18,6	2 ♂, 4 ♀
	159	103,2 ± 4,6	0,257	19,4 ± 1,23	28,8	25,7	2 ♂, 3 ♀
					24,9 ± 2,31	23,2 ± 2,32	
soumis au réveil	104	95,9 ± 10,6	0,178	17,1 ± 2,44	25,5	16,0	2 ♂, 3 ♀
	114	90,4 ± 7,0	0,275	18,2 ± 1,31	34,9	26,9	1 ♂, 3 ♀
	150	103,7 ± 4,8	0,175	17,1 ± 0,93	26,8	24,8	2 ♂, 3 ♀ *
	193	127,0 ± 3,8	0,180	23,4 ± 1,88	26,0	23,2	4 ♂, 2 ♀ **
	216	88,2 ± 3,4	0,151	13,9 ± 1,21	22,1	27,6	1 ♂, 4 ♀
					27,1 ± 2,12	23,6 ± 2,07	

TABLEAU 19. — Teneurs plasmatiques des 17.OH.Cs et de la corticostérone et perte procentuelle de poids chez le Lérot en léthargie ou soumis à un réveil.
* Animaux sacrifiés 2, 3, 5, et 24 h après la perturbation provoquant le réveil.
** Ce groupe comprend 2 Lérots sacrifiés en léthargie et 4 Lérots sacrifiés 2 et 5 h après la perturbation provoquant le réveil.

de même que dans le cas du Lérot, le taux des corticostéroïdes du plasma, obtenu après divers temps de léthargie, ne reflète aucune variation significative en fonction de la durée du sommeil hivernal.

c) Discussion

Ces données sont en désaccord avec les résultats de SICART et coll. (1963), qui observent que le taux de la corticostérone plasmatique chez le Lérot en léthargie s'éléve trés nettement à la suite de chaque réveil (plus de 100%). De même, DENYES et HORWOOD (1960) ont noté un abaissement de la corticostérone chez le Hamster *(Mesocricetus auratus)* en hibernation, les valeurs revenant à un niveau normal après le réveil. Il semble que des erreurs dans l'utilisation de techniques de dosage non spécifiques soient à l'origine de ces interprétations. Ainsi, chez le Hamster, SCHINDLER et KNIGGE (1959) mettent en évidence que l'hydrocortisone est le corticostéroïde prédominant sécrété dans la veine surrénalienne. Ce fait est confirmé par WHITEHOUSE et coll. (1966). Par ailleurs, le taux de sécrétion de l'hydrocortisone est de 18 à 48 fois plus faible que chez le Rat. Or, d'après les résultats de DENYES et HORWOOD, le taux de la « corticostérone » plasmatique paraît être le même chez le Hamster que chez le Rat. Il serait donc relativement très élevé !

La technique de dosage de la corticostérone par fluorescence en milieu sodique, fluorescence mesurée directement sur le cbromatogramme, n'est pas spécifique. La différence signalée entre le Hamster en hibernation et réveillé, est très probablement due à une élévation des lipides sanguins au cours du réveil qui, lors d'une chromatographie sur papier, s'accumulent dans la zone frontale du solvant, proche de l'emplacement de la corticostérone éventuelle. Un fait semblable pourrait rendre compte des résultats de SICART et coll., qui dosent la corticostérone

Source : MNHN, Paris

par fluorescence après 2 heures de contact de l'extrait chloroformique du plasma avec l'acide sulfurique (GABE et coll., 1964). Ce temps est trop long, il permet le développement de la fluorescence des lipoprotéines interférentes dans ce dosage (BOULOUARD et FONTAINE, 1964 ; SPENCER, PEET et coll., 1965). Les données précédentes sur les variations de la corticostéroïdémie au cours du réveil de l'hibernant peuvent donc simplement signifier une élévation de la lipémie au cours de la récupération de l'homéothermie.

	poids initial et sexe g.	nombre de jours d'hibernation	perte procentuelle de poids g% /j	poids des surrénales. mg.	teneurs plasmatiques 17 OH cs	teneurs plasmatiques "B"	température corporelle
en léthargie	552 ♂	69	0,234	235,0	12,4	9,0	8°6
	428 ♂	69	0,237	150,0	10,1	6,7	8°
	545 ♂	69	0,266	307,1	7,7	7,3	7°8
	482 ♂	83	0,119	200,4	5,0	7,7 „	6°
					8,8 ± 1,59	7,6 ± 0,48	
au réveil soumis	460 ♂	69	0,224	167,3	7,4	8,4	36° ***
	573 ♀	79	0,446	513,7	22,3	14,5	36°4 **
	631 ♀	83	0,254	253,8	17,0	6,8	30° *
	412 ♀	83	0,187	116,4	10,5	12,0	32° *
	814 ♂	150	0,234	265,5	8,9	6,9	35°2 **
	696 ♂	150	0,205	223,3	6,9	12,9	35°6 ***
	585 ♂	150	0,171	139,6	2,7	8,6	35°8***
					10,8 ± 2,5	10,0 ± 1,16	

TABLEAU 20. — Teneurs plasmatiques des 17.OH.Cs et de la corticostérone et perte procentuelle de poids chez le Hérisson en léthargie ou soumis à un réveil.
* Animaux sacrifiés au cours de la thermogénèse de réchauffement.
** Réveil naturel à la chambre froide.
*** Animaux sacrifiés de 3 à 16 h après la perturbation provoquant le réveil.

Les résultats que nous avons obtenus sur 2 espèces hibernantes concordent. Ils mettent en évidence l'absence de variations du taux des corticostéroïdes plasmatiques au cours du réveil léthargique chez le Lérot et le Hérisson. Par ailleurs, les taux des 17-hydroxycorticostéroïdes et de la corticostérone ne semblent pas varier en fonction de la durée de l'hibernation. Ces faits suggèrent que le taux de ces hormones dans le plasma est maintenu à un niveau bien défini au cours du sommeil hivernal.

L'étude des variations de l'activité sécrétrice de la surrénale au cours du réveil va nous permettre de préciser cette interprétation.

Source : MNHN, Paris

2) Action du réveil sur l'activité sécrétrice de la corticosurrénale au cours de l'hibernation chez le Lérot

L'absence de variations du taux plasmatique des corticostéroïdes lors des phases de réveil périodique chez l'hibernant, peut signifier soit une mise au repos total de la fonction corticosurrénalienne au cours du sommeil hivernal, c'est-à-dire une absence de sécrétion et de catabolisme des corticostéroïdes, soit au contraire une régulation très étroite du taux plasmatique de ces hormones. L'étude de la sécrétion corticosurrénalienne *in vitro* va nous permettre de vérifier la validité de l'une on l'autre de ces interprétations.

Les conditions expérimentales : temps de sacrifice aprés la perturbation cause du réveil, durées de l'hibernation à la chambre froide, anesthésie, sont identiques aux précédentes.

Rappelons que les valeurs obtenues lors de la pré-incubation reflètent l'activité sécrétrice de la glande *in situ* an moment du sacrifice. Les valeurs de l'incubation représentent la capacité de réponse à une stimulation par l'A.C.T.H. (voir méthodes).

a) Activité sécrétrice de la corticosurrénale au cours de la phase léthargique

Résultats.

La pré-incubation à 8 °C des surrénales de 3 Lérots sacrifiés e*n* état d'hibernation et dont la température corporelle est de 5,2, 5,4 et 10 °C, nous permet de constater l'absence totale de sécrétion à cette température. Une stimulation ultérieure des glandes par apport de 50 mU d'A.C.T.H. au milien d'incnbation ne provoque de méme aucune sécrétion.

Cette absence de sécrétion observée à 8 °C nous permet de conclure que chez l'hibernant en état de léthargie profonde, la sécrétion glandulaire est nulle, ou tout au moins si faible qu'elle n'est pas mesurahle. Cette absence de sécrétion n'est pas due à un défaut de stimulation bypophysaire puisqu'un apport exogène d'A.C.T.H. n'a alors aucune action, mais à l'effet de la température seule.

Il résulte que la corticosurrénale ne peut pas participer à la phase initiale du réchauffement. Rappelons que Vidovic et Popovic (1954) ont montré que la surrénalectomie du Spermophile en hibernation provoque le réveil, ce qui démontrait indirectement que la participation de cette glande endocrine à la tbermogénèse de récbauffement n'est tout au moins pas indispensahle.

b) Activité sécrétrice de la corticosurrénale consécutive au réveil

L'incubation à 37 °C des surrénales de Lérots sacrifiés, soit en état de léthargie, soit en état d'homéothermie consécutive au réveil, nous permet de préciser le rôle de la température et de la stimulation bypopbysaire sur l'activité corticosnrrénalienne lors du réveil.

Résultats.

Nous voyons (tableaux 18 et 21) que les valeurs de sécrétion des 17-hydroxycorticostéroïdes et de la corticostérone durant la pré-incubation à 37 °C sont relativement faibles chez l'animal sacrifié en léthargie, comparé à l'animal réveillé, environ 4 fois moins. Ces valeurs étant attribuables à la quantité d'A.C.T.H. d'origine endogéne prèsente dans la glande, nous pouvons déduire de ces résultats que la surrénale, pratiquement inactive chez le Lérot en hibernation

Source : MNHN, Paris

par suite de la température basse (5 °C), ne présente en outre, pas, ou peu, d'A.C.T.H. au niveau tissulaire. Cette constatation nous permet d'envisager que préalablement à la mise en léthargie de l'animal, il y a arrêt de la stimulation de la glande par l'hypophyse.

	Sécrétion in vitro µg/2 surr			
	Préincubation		Incubation	
	17 OH cs	B	17 OH cs	B
Lérots en hibernation (12)	0,55 ± 0,054	0,17 ± 0,014	3,67 ± 0,278	1,23 ± 0,092
Lérot soumis à un réveil (18)	1,99 ± 0,088	0,60 ± 0,040	4,45 ± 0,38	1,64 ± 0,17

TABLEAU 21. — Sécrétion *in vitro* des surrénales chez le Lérot sacrifié soit en hibernation soit après récupération de l'homéothermie consécutive à un réveil provoqué.
Nombre d'animaux et de dosages entre parenthèses.

Aprés la pré-incubation, une stimulation des glandes par apport de 50 mU d'A.C.T.H. au liquide d'incubation, détermine une augmentation de la sécrétion des 17.OH.Cs et de la corticostérone qui atteint des taux voisins dans les 2 groupes expérimentaux : endormis et réveillés (tableaux 18 et 21). Ces données confirment les conclusions précédentes sur l'absence d'A.C.T.H. au niveau de la surrénale et indiquent en outre que chez le Lérot en léthargie l'intégrité fonctionnelle de la surrénale est entière.

Si l'action de la température est alors responsable de l'inactivité corticosurrénalienne, cette glande n'est pas, par ailleurs, en état de stimulation latente par suite de l'absence d'A.C.T.H. en quantité suffisante à son niveau, elle est au repos. Le changement expérimental *in vitro* de ces deux facteurs (température et stimulation) détermine chez l'hibernant une réponse analogue à celle obtenue chez l'animal réveillé.

c) Activité sécrétrice de la corticosurrénale au cours du réveil

A quel moment de la phase du réchauffement la corticosurrénale reprend-elle son activité ? L'étude de la sécrétion à 37 °C par la surrénale chez l'animal sacrifié à divers stades de récupération de l'homéothermie permet d'aborder ce problème.

Résultats.

Nous voyons (tableau 22) que les valeurs de pré-incubation chez le Lérot sacrifié au cours du réchauffement à une température corporelle de 25°, 26° et 30 °C, ne sont pas différentes de celles observées chez l'animal en état de léthargie profonde. Elles sont très inférieures à celles observées lors du retour complet à l'homéothermie.

Ce n'est donc qu'aux derniers moments de la phase de réchauffement que la surrénale serait à nouveau fonctionnelle.

d) Discussion

Ces résultats, qui mettent en évidence l'absence de participation de cette glande endocrine aux phénomènes physiologiques associés à la thermogénèse de réchauffement, s'expliquent si

Source : MNHN, Paris

Température corporelle °C	Sécrétion in vitro µg / 2 surr.			
	Préincubation		Incubation	
	17 OH cs	B	17 OH cs	B
36	3,53	0,95	4,59	1,35
39,4	2,47	0,72	6,92	2,42
39	1,37	0,47	5,01	2,64
37,2	2,20	0,61	5,26	1,69
30	0,74	0,25	2,50	1,16
26	0,84	0,53	2,36	1,28
25	0,53	0,16	1,80	0,55
7,8	0,65	0,22	3,93	1,46
6,5	0,76	0,22	4,10	2,33
6,8	0,57	0,13	5,90	1,69
6,4	0,74	0,25	4,27	1,25

TABLEAU 22. — Influence de la température corporelle au cours de la phase de réchauffement sur l'activité corticosurrénalienne *in vitro* chez le Lérot hibernant.

nous examinons les connaissances actuelles sur la reprise de la circulation sanguine au cours du réveil de l'hibernant. En effet, un aspect caractéristique du réveil de l'hibernant, est la restriction de la reprise de la circulation sanguine à la partie antérieure du corps (voir LYMAN, 1965). Dans un premier temps, seule la cage thoracique, puis la tête se réchauffent. Ainsi, au milieu de la période de réveil, la partie craniale de l'animal peut être de 20 °C plus chaude que la partie caudale (LYMAN et CHATFIELD, 1950). Ces auteurs ont observé, en outre, que l'injection à l'hibernant d'une substance opaque aux rayons X ne descend pas plus bas que l'émergence des artères rénales. De même, BULLARD et FUNKHAUSER (1962) ont indiqué que lorsque la fréquence cardiaque est de 200 coups/minute, ce qui correspond chez *Citellus tridecemlineatus* à une température de la cage thoracique de 25 °C, la circulation au niveau rénal est environ 40 fois plus faible que chez l'animal en activité normale. Ceci rend évident que « le rein, le foie et le tractus gastro-intestinal ne peuvent participer à l'augmentation considérable du taux du métabolisme et de la production de chaleur au cours du réveil » (BULLARD, 1964).

Nous avons vu que la reprise de l'activité fonctionnelle de la corticosurrénale nécessite à la fois une élévation de la température et un apport endogène d'A.C.T.H. Ces conditions, par suite de la particularité de la reprise de la circulation sanguine, ne peuvent être remplies que lors de la dernière phase du réchauffement.

Nous avons observé dans le paragraphe précédent que la teneur des 17.OH.Cs et de la corticostérone du plasma ne variait pas au cours du réveil. Les reprises périodiques de l'activité corticosurrénalienne n'ont donc aucun effet sur la concentration des corticostéroïdes dans le plasma.

De même, aucun changement significatif, en particulier aucune tendance à l'élévation, du taux de ces hormones, ne se manifeste en fonction de la durée de l'hibernation.

Ces observations suggèrent que les teneurs plasmatiques des 17.OH.Cs et de la corticostérone sont étroitement régulées au cours de l'hibernation. Le maintien à un niveau bien déterminé du taux des corticostéroïdes dans le plasma, vérifié à nouveau ultérieurement, sera l'un des éléments

Source : MNHN, Paris

nous permettant d'envisager le rôle de la fonction corticosurrénalienne au cours du sommeil hivernal.

3) Conclusions

L'activité corticosurrénalienne durant l'hibernation se manifeste essentiellement lors des phases périodiques de retour à l'homéothermie. Cependant, la corticosurrénale ne participe pas à la phase initiale du réchauffement.

L'ensemble de nos résultats nous permet de déduire qu'au cours de chaque réveil, il y a apparition des séquences physiologiques suivantes : réchauffement corporel, stimulation de la surrénale par l'hypophyse, reprise de l'activité glandulaire, puis vraisemblablement arrêt de la stimulation hypophysaire au moment du retour à la léthargie.

Ces reprises périodiques de l'activité corticosurrénalienne ne se répercutent pas sur la teneur des 17.OH.Cs et de la corticostérone du plasma. De même, aucun changement significatif du taux de ces hormones ne se manifeste en fonction de la durée de l'hibernation.

B. — ASPECTS QUALITATIF ET QUANTITATIF DE L'ACTIVITÉ CORTICOSURRÉNALIENNE AU COURS DE L'HIBERNATION CHEZ LE LÉROT

1) Aspect qualitatif de l'activité corticosurrénalienne

Nous avons vu que chez le Lérot en hibernation, l'hydrocortisone rendait compte de la quasi totalité des 17.OH.Cs sécrétés par la surrénale. La sécrétion de la corticostérone est alors 3 à 4 fois plus faible (p. 92). L'examen comparatif des valeurs du rapport de sécrétion 17.OH.Cs/corticostérone (17.OH.Cs/B) obtenues au cours de la pré-incubation des surrénales prélevées à divers moments du cycle annuel, nous permet de préciser ces données et de mettre en évidence une évolution qualitative de la sécrétion corticosurrénalienne.

Résultats.

Si nous examinons pour toute la phase de vie active du Lérot, c'est-à-dire toute la période où l'animal vit éveillé à l'extérieur du laboratoire, les valeurs du rapport de sécrétion 17.OH.Cs/B, nous constatons qu'elles sont hétérogènes ; calcul de variance, test d'homogénéité : $F = 9{,}19$; $n_1 = 6$; $n_2 = 23$. Le calcul montre alors que la moyenne des rapports de sécrétion obtenue en juin-juillet : 17.OH.Cs/B $= 1{,}24 \pm 0{,}10$ (15 cas), est statistiquement différente de celle observée au cours des autres moments de la vie active : 17.OH.Cs/B $= 2{,}33 \pm 0{,}13$ (17 cas), $dl = 30$, $p < 0{,}001$. Les mois de juin-juillet situent la période d'activité sexuelle qui, d'après ces résultats, retentit qualitativement sur l'activité corticosurrénalienne (Boulouard, 1966).

Par contre, pendant la phase de sommeil hivernal, les valeurs du rapport 17.OH.Cs/B sont très semblables, que l'animal soit en léthargie (température corporelle égale à 5 ou 6 °C, les glandes sont alors incubées à 37 °C), ou soumis à un réveil (température corporelle égale à 37-38 °C), et quelle que soit la durée de l'hibernation préalable au moment du sacrifice (39 à 216 jours) ; test d'homogénéité : $F = 0{,}64$; $n_1 = 6$; $n_2 = 22$. La moyenne des rapports de sécrétion pour toute la période d'hibernation : 17.OH.Cs/B $= 3{,}39 \pm 0{,}17$ (31 cas) est significativement différente de celle de la période de vie active située en dehors de la période de reproduction, $dl = 46$; $p < 0{,}01$.

Source : MNHN, Paris

Ces résultats sont résumés sur la figure 25. Ils justifient d'un point de vue qualitatif la séparation de l'activité corticosurrénalienne au cours du cycle annuel en 3 périodes : 1° période d'hibernation ; 2° période d'activité vernale et de préparation à l'hibernation, 3° période d'activité sexuelle.

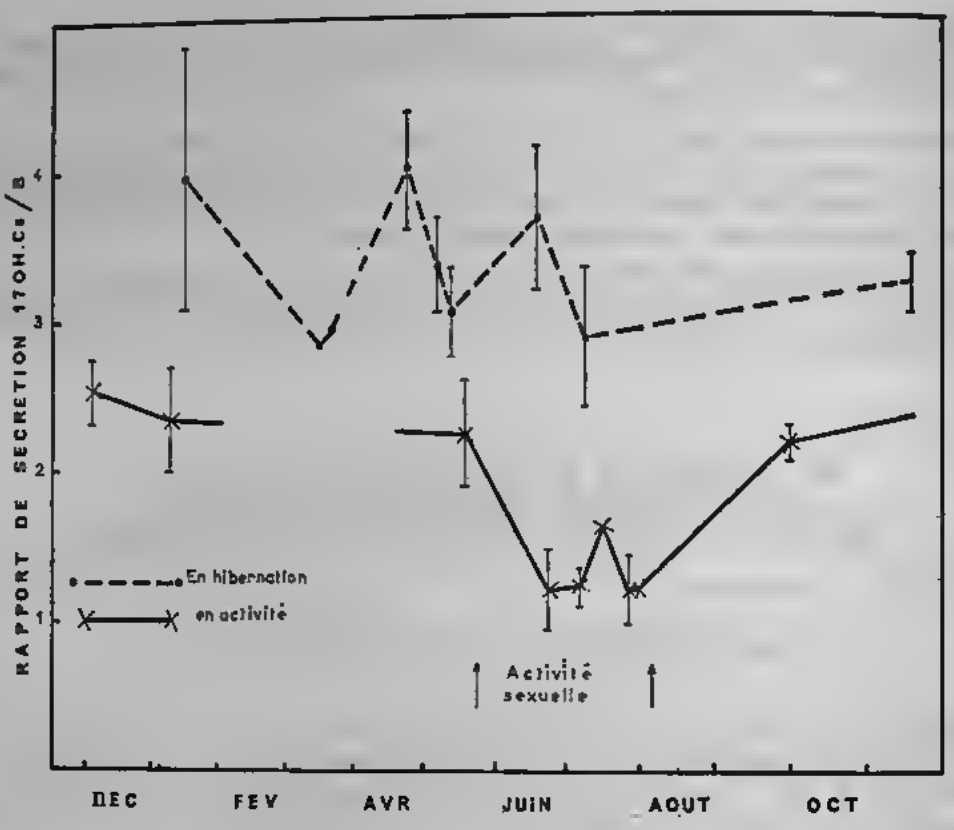


Fig. 25. — Evolution du rapport de sécrétion 17.OH.Cs/corticostérone au cours du cycle annuel chez le Lérot.

Discussion.

Le rapport de sécrétion, 17.OH.Cs/B, est très significativement accru durant la période de sommeil bivernal. L'hydrocortisone constitue alors la quasi totalité des 17.OH.Cs. Il y a donc à cette époque une orientation des systèmes enzymatiques responsable de la synthèse des corticostéroïdes vers une sécrétion accrue d'hydrocortisone.

Cependant, nous avons vu que le Lérot peut être mis en état de léthargie à n'importe quel moment du cycle annuel, simplement en soumettant l'animal à l'action du jeûne et du froid. L'examen des valeurs de sécrétion chez le Lérot mis brutalement en hibernation au mois de juillet, nous montre que la moyenne des valeurs du rapport de sécrétion 17.OH.Cs/B est égale à 1,2 (tableau 23). Il est identique à celui observé chez l'animal actif à cette époque de l'année. Le retentissement de l'activité sexuelle sur les systèmes enzymatiques corticosurrénaliens ainsi que la mise brutale au jeûne et au froid, ne permettent donc pas à ce moment une adaptation qualitative de la sécrétion à l'état d'hibernation.

Ce fait montre que si l'adaptation qualitative de la sécrétion corticosurrénalienne est un cas général, observé chez tous les animaux dont l'hibernation est déclenchée à l'entrée de l'hiver, elle n'est pas une condition nécessaire à la manifestation de la léthargie.

Source : MNHN, Paris

	Poids corporel le 16.7	Poids des surrénales mg.	Corticostérone plasmatique µg/100 ml	Sécrétion in vitro µg/2 surrénales			
				préincubation		incubation	
				17 OH cs	B	17 OH cs	B
En hibernation	♂ 57,6	21,5	26,8	0,52	0,68	1,81	2,88
	♀ 60	22,7	35,1				
	♂ 76,2	26,3	19,6	0,39	0,40	1,13	1,49
	♂ 71,2	24,0	30,2	0,53	0,84	1,28	2,36
	♀ 76,9	15,3	25,6				
Soumis à un réveil	♂ 54	27,0	24,7	1,24	1,16	3,86	5,66
	♂ 104,5	51,6	25,3	1,90	2,07	6,11	6,85

TABLEAU 23. — Activité corticosurrénalienne chez le Lérot mis en léthargie en été par l'action du jeûne et du froid.

2) Aspect quantitatif de l'activité corticosurrénalienne

Nous avons vu que pendant la période de sommeil hivernal l'activité corticosurrénalienne chez le Lérot se manifeste uniquement au cours des réveils périodiques. Nous allons examiner l'importance relative de cette activité en la comparant à celles observées à divers moments de la vie active.

La figure 26 résume nos observations sur l'évolution de l'activité corticosurrénalienne au cours de la période de vie active. Elle est caractérisée par 2 phases d'activité maximale qui se situent au moment de la période d'activité sexuelle (juin-juillet) et au début décembre, environ 1 mois avant le déclenchement de l'hibernation (BOULOUARD, 1966, 1967).

Résultats.

L'étude comparative des valeurs du taux des 17.OH.Cs dans le plasma, obtenues au cours de l'hibernation et à divers moments de la période de vie active, ne peut permettre une conclusion nette sur l'importance relative de l'activité corticosurrénalienne pendant l'hibernation. En effet, la moyenne des valeurs plasmatiques observées au cours de l'hibernation (26,2 µg ± 1,53 ; 8 cas) est identique à celle obtenue au cours du cycle annuel d'activité (26,7 µg ± 4,79 ; 9 cas). On peut toutefois noter que la dispersion de ces valeurs est moindre au cours du sommeil hivernal (écart type : $\sigma = 4{,}3$ contre 14,4). Ceci est dû à l'incidence des variations considérables du taux des 17.OH.Cs au moment de la période de reproduction (50,1 µg à 9,3 µg), ainsi qu'aux autres moments de la période d'activité (mai 13,4 µg ; décembre 48,1 µg) (fig. 26).

Par contre, la moyenne des valeurs de sécrétion chez le Lérot hibernant soumis à un réveil (1,99 ± 0,09 µg/2 surr.) (tableau 21) est égale à la sécrétion maximale observée au cours de la vie active (juillet 2,05 µg/2 surr. ; décembre 1,95 µg ± 0,18/2 surr.).

Source : MNHN, Paris

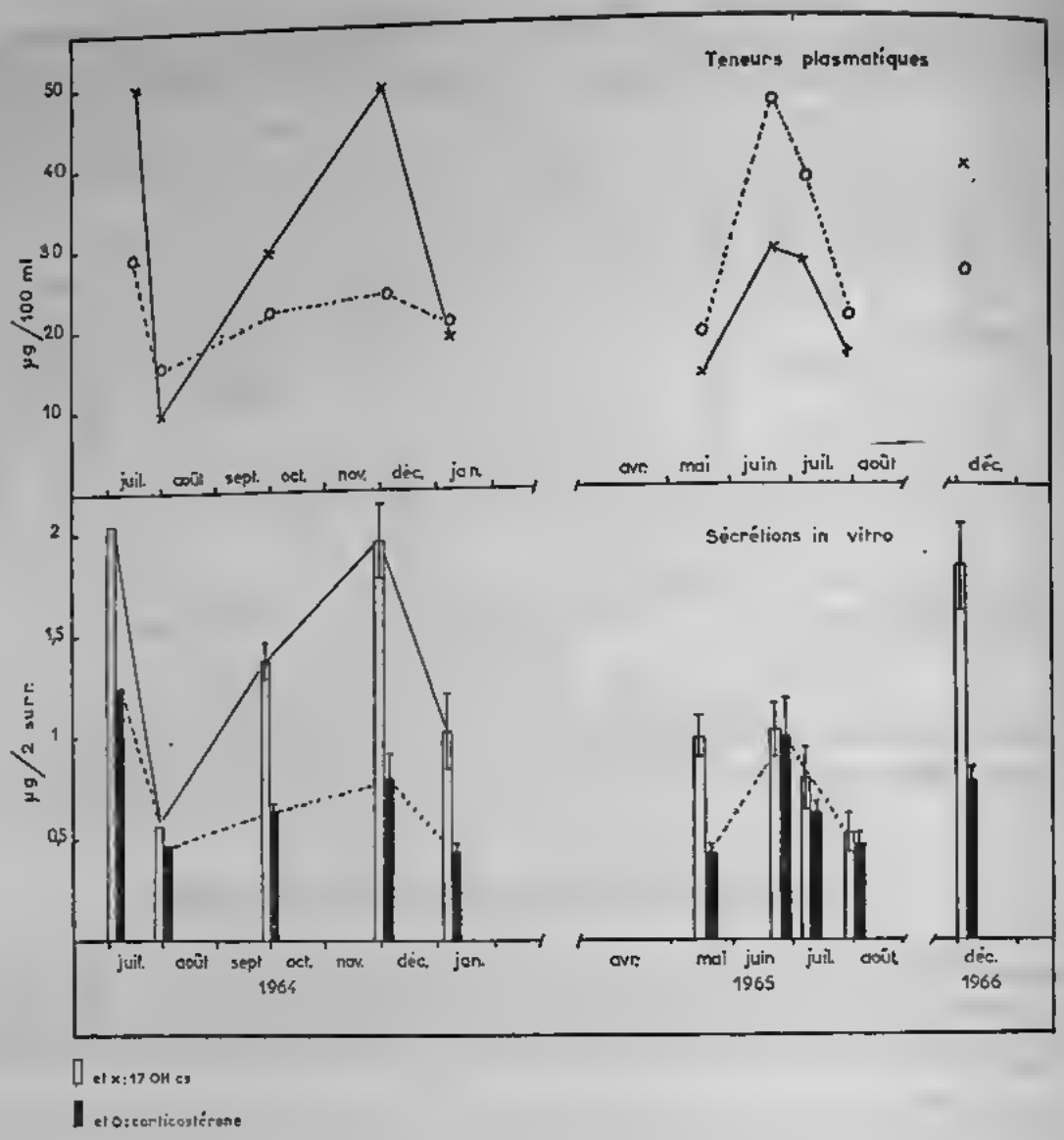


FIG. 26. — Evolution du taux plasmatique et de la sécrétion des 17.OH.Cs et de la corticostérone au cours de la période de vie active du Lérot.
Les taux de sécrétion représentent une moyenne des valeurs de 4 à 6 animaux.

Discussion.

L'activité sécrétrice de la corticosurrénale qui se manifeste uniquement au cours des phases d'homéothermie, est donc relativement très importante, comparée à divers moments de la vie active. Elle représente généralement une activité maximale.

Il est alors curieux de constater que les variations considérables d'activité sécrétrice qui se manifestent au cours des réveils périodiques ne se répercutent pas, comme nous l'avons déjà observé, au niveau plasmatique. Ces observations mettent en valeur nos conclusions précédentes sur une régulation étroite du taux plasmatique des corticostéroïdes chez l'hibernant.

Le maintien à un niveau bien déterminé du taux des corticostéroïdes dans le plasma, vérifié à nouveau ultérieurement, sera l'un des éléments nous permettant d'envisager le rôle de la fonction corticosurrénalienne au cours du sommeil hivernal.

Source : MNHN, Paris

3) Conclusions

L'activité corticosurrénalienne au cours du sommeil hivernal, estimée par l'activité sécrétrice de la glande au moment des réveils, est généralement trés importante.

La sécrétion de l'hydrocortisone par rapport à la sécrétion de la corticostérone est alors nettement plus élevée que durant la période de vie active. Cet accroissement relatif de la sécrétion d'hydrocortisone se maintient pendant toute la durée du sommeil hivernal.

C. — RÉGULATION DE L'ACTIVITÉ CORTICOSURRÉNALIENNE AU COURS DE L'HIBERNATION CHEZ LE LÉROT ET LE HÉRISSON

La mise en évidence d'une importante activité sécrétrice de la corticosurrénale lors des réveils périodiques, semble impliquer une participation active de la fonction corticosurrénalienne au déroulement de l'hibernation. Nous avons observé que cette activité, qui ne se répercute pas sur le taux des corticostéroïdes plasmatiques, n'est pas associée à la thermogénèse de réchauffement proprement dite. Quelle est alors sa signification ? L'examen comparatif des valeurs de la perte procentuelle de poids et de l'activité corticosurrénalienne obtenues à divers temps du sommeil hivernal, nous permet de répondre à cette question.

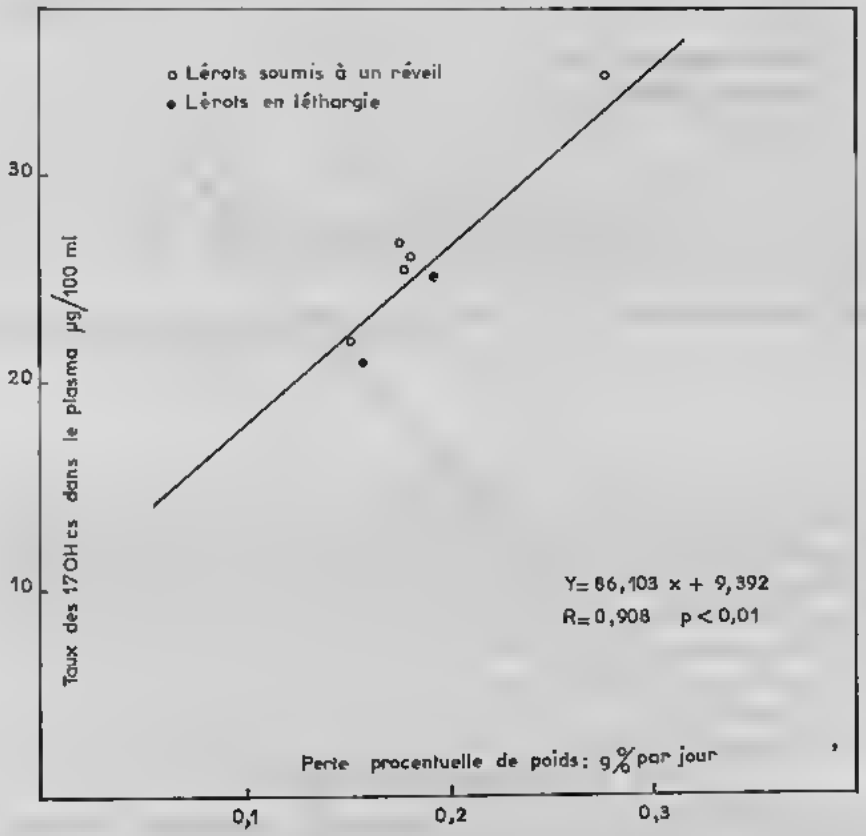


FIG. 27. — Corrélation entre la vitesse de la chute pondérale et le taux plasmatique des 17.OH.Cs chez le Lérot au cours du sommeil hivernal.

Source : MNHN, Paris

Rappelons que le poids corporel du Lérot et du Hérisson évolue linéairement en fonction de la durée du sommeil hivernal (chapitre précédent). Ceci démontre que l'intensité de la consommation des réserves est conditionnée au départ de la léthargie et se maintient constante pendant toute la durée de l'hibernation. La perte procentuelle de poids est donc une valeur fixe pour chaque animal, indépendante de la durée de la léthargie. Elle représente la vitesse de mobilisation des réserves corporelles.

Résultats.

Si nous confrontons respectivement dans le cas du Lérot et du Hérisson, les valeurs du taux des 17.OH.Cs plasmatiques obtenues aussi bien chez l'animal en léthargie que consécutivement à un réveil, avec les valeurs de la perte procentuelle de poids, le calcul fait apparaître une corrélation très significative :

a) Cas du Lérot :

$$Y = 86{,}106\ X + 9{,}392\ ;\quad R = 0{,}908\ ;\quad dl = 6\ ;\quad p < 0{,}01$$

(Y = taux des 17.OH.Cs en µg/100 ml ; X = perte de poids en g % par jour) (tableau 19, fig. 27).

b) Cas du Hérisson :

$$Y = 56{,}716\ X - 3{,}473\ ;\quad R = 0{,}851\ ;\quad dl = 9\ ;\quad p < 0{,}01$$

(tableau 20, fig. 28).

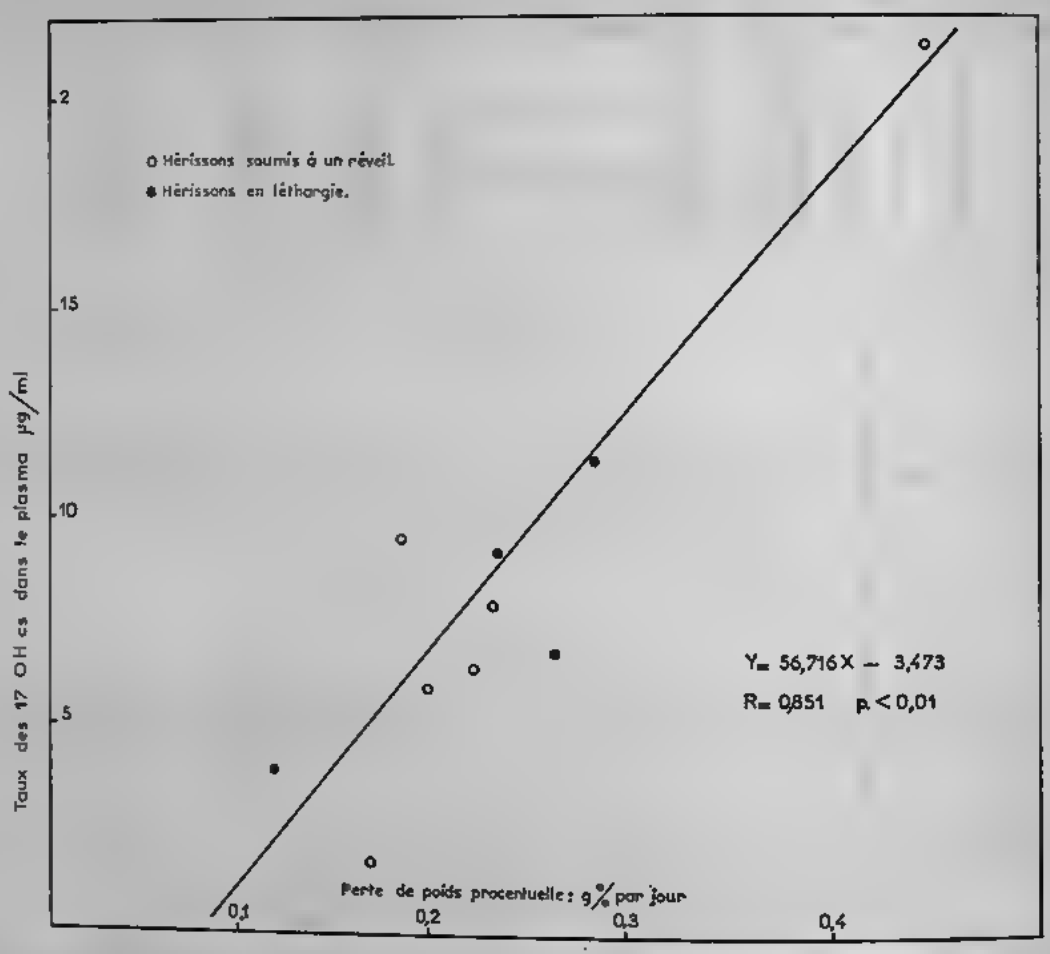


FIG. 28. — Corrélation entre la vitesse de la chute pondérale et le taux plasmatique des 17.OH.Cs chez le Hérisson au cours du sommeil hivernal.

Source : MNHN, Paris

c) De même les valeurs de sécrétion *in vitro*, relevées lors de la pré-incubation des glandes prélevées chez le Lérot soumis à un réveil, sont en corrélation avec la perte procentuelle de poids :

$$Y = 8{,}757\ X + 0{,}210\ ;\quad R = 0{,}634\ ;\quad dl = 16\ ;\quad p < 0{,}01$$

(Y = sécrétion des 17.OH.Cs en µg pour 2 surr. ; X = perte de poids en g % par jour) (fig. 29).

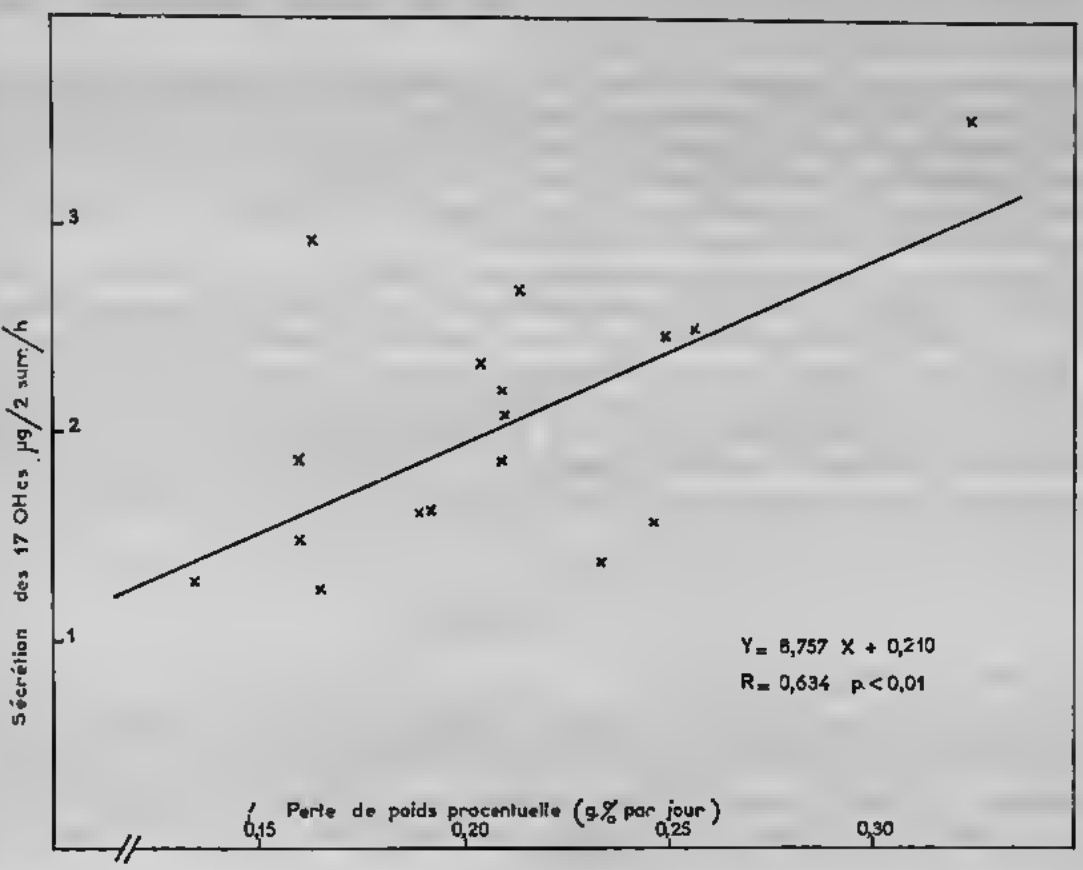


Fig. 29. — Corrélation entre la vitesse de la chute pondérale et l'activité corticosurrénalienne *in vitro* chez le Lérot au cours du sommeil hivernal. Animaux soumis à un réveil.

Discussion.

Le fait que les teneurs des 17.OH.Cs plasmatiques, obtenues aussi bien chez l'animal en léthargie que soumis à un réveil, et la sécrétion *in vitro* mesurée après un réveil soient respectivement en corrélation avec la perte procentuelle de poids, démontre que la teneur des corticostéroïdes plasmatiques au cours du sommeil hivernal est sous la dépendance étroite de la sécrétion corticosurrénalienne consécutive au réveil. C'est cette sécrétion corticosurrénalienne mesurée au cours de la phase d'homéothermie qui détermine le taux des corticostéroïdes circulants. Il apparaît ainsi, en confirmation de nos données précédentes, que la teneur des 17.OH.Cs du plasma est étroitement régulée. Elle est fonction de la perte procentuelle de poids. Elle résulte d'un équilibre établi à un niveau bien défini et maintenu constant à tous les stades du sommeil hivernal, que l'animal soit en état de léthargie ou de réveil.

Il découle de ces observations (maintenance du taux hormonal plasmatique à un niveau déterminé, association de la sécrétion corticosurrénalienne au cours de la phase d'homéothermie et du taux des corticostéroïdes circulants) que le réveil de l'hibernant n'est pas accompagné

Source : MNHN, Paris

d'une phase d'byperactivité dans le sens classique et telle que certaines images histologiques ont semblé le démontrer. A chaque phase d'boméotbermie il y a au contraire, pour un animal donné, simplement reprise de l'activité glandulaire à un niveau bien défini, identique à celui du précédent réveil. C'est le taux des corticostéroïdes dans le sang circulant qui témoigne du rôle plus ou moins important joué par la fonction corticosurrénalienne au cours du sommeil hivernal (1).

L'ensemble de ces résultats, et plus particulièrement les corrélations observées entre la perte procentuelle de poids et le taux des 17.OH.Cs dans le plasma, nous permet de conclure que, chez le Lérot et le Hérisson, l'activité corticosurrénalienne durant l'hibernation dépend de la vitesse de mobilisation des réserves énergétiques.

Nous avons vu que l'adaptation saisonnière à l'hibernation est caractérisée par la mise en place d'un nouvel équilibre physiologique qui aboutit, lors de l'entrée en sommeil hivernal, à une régulation du métabolisme selon un minimum de la dépense énergétique. L'activité corticosurrénalienne au cours du sommeil hivernal est en relation directe avec l'état de ce nouvel équilibre. C'est donc la préparation à l'hibernation qui conditionne le niveau de l'activité corticosurrénalienne durant le sommeil bivernal.

Cependant, nous avons indiqué qu'une telle préparation n'est pas une condition nécessaire à la tombée en léthargie. Celle-ci peut être induite à tout moment du cycle annuel chez ces deux espéces. La conséquence d'une absence ou d'une mauvaise préparation à la létbargie sera une perte procentuelle de poids élevée qui se traduira par une forte activité corticosurrénalienne. Il apparait alors clairement qu'on ne peut parler de mise au repos de la fonction corticosurrénalienne pendant l'hibernation, puisque son activité peut être très importante et que, par ailleurs, elle est étroitement associée à l'intensité de la mobilisation des réserves corporelles. La fonction corticosurrénalienne participe activement au déroulement de l'hibernation.

D. — CONCLUSIONS

Le taux bormonal plasmatique est étroitement régulé au cours de l'hibernation. Il est, pour chaque animal, maintenu à un niveau constant pendant toute la durée du sommeil hivernal.

La teneur des 17.OH.Cs dans le plasma est déterminée par l'activité sécrétrice de la corticosurrénale consécutive à chaque réveil, elle est proportionnelle à la vitesse de la chute pondérale qui reste fixe pour toute la période d'hibernation.

La fonction corticosurrénalienne participe donc activement au déroulement du sommeil hivernal, le niveau de son intervention est fonction de l'intensité de la mobilisation des réserves corporelles, qui dépend elle-même de la préparation à l'hibernation.

(1) De même nous avons observé que chez le Rat soumis au jeûne et au froid, le rôle joué par la fonction corticosurrénalienne est supporté par le taux des corticostéroïdes dans le plasma. Dans ce cas, la sécrétion glandulaire n'est pas accrue de façon très importante, tout au moins après 48 heures (chap. II, I^re partie).

Source : MNHN, Paris

DISCUSSION GÉNÉRALE

Rôle de la fonction corticosurrénalienne au cours de l'hibernation, comparaison avec la réponse corticosurrénalienne au cours des phénomènes de mobilisation des réserves énergétiques chez le mammifère homéotherme permanent

Au cours de l'hibernation, le taux des 17.OH.Cs plasmatiques est proportionnel à la vitesse de la chute pondérale. Ces 2 valeurs se maintiennent constantes, pour un animal donné, pendant toute la durée du sommeil hivernal. Ces résultats démontrent un rôle des corticostéroïdes et plus particulièrement de l'hydrocortisone dans la mobilisation des réserves de l'organisme.

L'intervention de la fonction corticosurrénalienne au cours de l'hibernation est donc analogue à celle que nous avons observée chez le mammifère homéotherme permanent soumis au jeûne et au froid, avec toutefois cette différence que chez ce dernier le taux des corticostéroïdes plasmatiques est proportionnel, non à la vitesse de la chute pondérale, mais à la quantité de réserves métaboliques utilisées.

Dans le cas du Rat et du Cobaye soumis au jeûne et au froid, nous avons interprété cette intervention quantitative des hormones corticosurrénaliennes comme une réponse à l'accroissement des besoins de l'organisme en glucose. Une hypothèse identique peut être formulée dans le cas du sommeil hivernal chez le Lérot et le Hérisson.

Pendant l'hibernation, la plus grande partie de l'énergie est dépensée au cours des réveils périodiques : 90% selon KAYSER (1952 *b*), ADOLPH et RICHMOND (1955). Chacun de ces réveils périodiques détermine une consommation importante de glucose qui est reflétée par une chute du glycogène hépatique (LYMAN et LEDUC, 1953 ; SAINT-GIRONS et coll., 1961 ; AMBID et AGID, 1967).

Or, d'après nos résultats (tableau 24), nous pouvons voir que le Lérot n'accumule pas un stock de glycogène en vue de l'hibernation, mais que paradoxalement, la teneur en glycogène du foie comparée à celles observées au cours de la vie active est abaissée en décembre au moment de l'entrée en léthargie. MAYER et BERNICK (1957), ont de même observé une diminution des réserves glucidiques chez le Spermophile en hibernation. Ces données impliquent une intervention des mécanismes de la gluconéogénèse au cours de chaque réveil.

Vie active			Hibernation			
Date	Nombre et sexe	Glycogène foie total mg	Date	Nombre et sexe	Glycogène foie total mg	Durée de l'hibernation jours
18/5	1♂ 3♀	179,1 ± 22,6	15/1	2♂ 2♀	26,1 ± 3,5	39
6/7	4♀	145,5 ± 8,1	6/5	2♂ 3♀	8,5 ± 1,4	150
30/9	1♂ 4♀	265,4 ± 58,1	8/7	1♂ 4♀	10,3 ± 0,8	216
3/12	1♀ 3♂	64,4 ± 8,4				
8/1	3♂ 1♀	99,8 ± 35,4				

TABLEAU 24. — Variations de la teneur en glycogène du foie au cours du cycle annuel chez le Lérot.

Une interprétation simple du rôle de la fonction corticosurrénalienne au cours du sommeil hivernal, peut alors être proposée :

Source : MNHN, Paris

— Une bonne régulation du sommeil bivernal se traduit par une intensité de mobilisation des réserves corporelles faible, l'animal a des réveils peu fréquents, par suite les besoins en glucose sont réduits et l'activité corticosurrénalienne qui agit sur la gluconéogénése sera fixée à un niveau peu élevé.

— Inversement, dans le cas d'une hibernation mal régulée, la vitesse importante de la chute pondérale provoquée par des réveils fréquents, impliquera une activité gluconéogétique élevée.

Cette interprétation simple se heurte à certaines objections que nous allons examiner briévement.

a) Le mécanisme d'action des corticostéroïdes dans la gluconéogénése est controversé (Landau, 1965) et de nombreuses données de la littérature suggérent que l'un des rôles, ou le rôle primordial, des glucocorticoïdes serait d'inhiber les oxydations du glucose (Berck et McGarry, 1962). Si le rôle physiologique essentiel des glucocorticoïdes concerne l'économie des oxydations du glucose, une interprétation du rôle de la fonction corticosurrénalienne dans les phénoménes de mobilisation des réserves énergétiques voisine de la précédente peut être formulée :

— chez l'hibernant, dans le cas d'une perte procentuelle de poids faible, les besoins en glucose sont réduits ; il en résulte un niveau peu élevé de l'activité corticosurrénalienne et inversement ;

— chez le Rat et le Cobaye soumis au jeûne et au froid, l'on peut envisager une activité inbibitrice des oxydations du glucose de plus en plus élevée par suite de la disparition progressive des réserves glycogéniques.

D'après les données actuelles sur l'action initiale des glucocorticoïdes sur le métabolisme du glucose, les deux interprétations que nous avons suggérées ne sont pas incompatibles et peuvent se manifester au même moment. En effet, l'action des glucocorticostéroïdes sur le métabolisme du glucose ne peut être séparée de l'intervention régulatrice éventuelle d'autres hormones. Ainsi Landau (1965) dans une revue récente sur ce probléme, suggére : « Les glucocorticoïdes agissant à un site biochimique commun au niveau des tissus qui produisent le glucose (foie, rein) et dans les tissns périphériques, pourraient provoquer une stimulation de la production dans les premiers et nne inhibition de l'utilisation dans les seconds. L'un ou l'autre de ces effets pourrait être masqué chez l'animal intact par d'autres facteurs de régulation du métabolisme des glucides, tels l'insuline ».

b) Il est reconnu que l'engraissement des hibernants en automne reflète, dans une certaine mesure, la préparation à l'hibernation et la plus grande partie de l'énergie utilisée pendant le sommeil hivernal provient des lipides (Lyman et Chatfield, 1955 ; Hoffman, 1964 *a*). L'action « permissive » des corticostéroïdes dans la mobilisation des lipides est bien connue (Descomps et coll., 1967). Cependant une action directe des glucocorticoïdes dans la mobilisation des lipides a été suggérée (Fain et coll., 1963 ; Hill et coll., 1965). De plus, l'administration simultanée de l'hormone de croissance et de corticostéroïdes provoque une action lipolytique beaucoup plus importante que celle induite par l'administration séparée de ces hormones (Fain et coll., 1965). Une intervention quantitative des glucocorticoïdes en conjonction avec d'autres hormones, dans la mobilisation des lipides, peut donc être envisagée.

Par ailleurs, le métabolisme des acides gras et du glucose est étroitement associé (Randle et coll., 1963). Selon Walter et coll. (1966), les acides gras sont non seulement une source d'énergie nécessaire à la gluconéogénèse, mais jouent un rôle décisif dans ce processus en inhibant l'oxydation du pyruvate et en stimulant sa carboxylation.

L'ensemble de ces données suggére une interprétation plus générale du rôle de la fonction corticosurrénalienne au cours de la mobilisation des réserves de l'organisme. La corticosurrénale pourrait, outre son action essentielle sur le métabolisme du glucose, exercer en relation avec les autres glandes endocrines, un rôle clef dans la régulation du métabolisme intermédiaire, c'est-à-dire dans la répartition des divers métabolites utilisés pour fournir l'énergie.

Chez l'bibernant, espéce naturellement adaptée aux conditions de jeûne, un état d'équilibre de la mobilisation des réserves énergétiques est établi. Il est reflété par l'évolution linéaire de la

Source : MNHN, Paris

chute pondérale au cours du sommeil hivernal. Les proportions relatives de glucide, lipide et protide utilisées pour fournir l'énergie, peuvent être considérées comme restant sensiblement constantes au cours de l'hibernation. En effet, une modification qualitative des réserves métaboliques utilisées au cours du sommeil hivernal, entraînerait une modification de la perte procentuelle de poids.

L'activité corticosurrénalienne établie à un niveau bien déterminé au début de l'hibernation, serait un reflet de cet état d'équilibre qualitatif de la mobilisation des réserves énergétiques.

Par contre, dans le cas du Cobaye et du Rat, cet équilibre entre les divers métabolites utilisés, ne peut, très probablement, être maintenu par suite de la disparition rapide des réserves, en particulier des réserves glucidiques. L'accroissement de l'activité corticosurrénalienne proportionnel à la perte de poids traduirait l'adaptation du métabolisme intermédiaire à ce déséquilibre croissant des diverses sources énergétiques disponibles.

Source : MNHN, Paris

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Nos résultats mettent en évidence l'intervention de la fonction corticosurrénalienne lors de conditions physiologiques impliqnant une mobilisation des réserves de l'organisme.

La réponse corticosurrénalienne à ces conditions est de nature quantitative et qualitative. Elle est supportée par les variations du taux hormonal plasmatique.

a) *Réponse quantitative.* — Le taux plasmatique des corticostéroïdes est proportionnel à la quantité de réserves métaboliques mobilisées chez le Rat et le Cobaye. Il est proportionnel à l'intensité de la mobilisation des réserves chez le Lérot et le Hérisson au cours du sommeil hivernal.

b) *Réponse qualitative.* — Le sécrétion de la 18.OH.DOC est favorisée par rapport à la sécrétion de la corticostérone, soit au cours de l'adaptation au froid, soit en réponse à l'action du jeûne et du froid chez le Rat.

La sécrétion de l'bydrocortisone est accrue par rapport à la sécrétion de la corticostérone au cours du sommeil hivernal chez le Lérot.

Ces exemples d'adaptation qualitative de la sécrétion corticosurrénalienne suggèrent, par analogie, un rôle de type glucocorticoïde dans le cas de la 18.OH.DOC chez le Rat. Nous avons par ailleurs montré les particularités du métabolisme de la 18.OH.DOC, comparé à celui de la corticostérone, cbez le Rat soumis à diverses conditions expérimentales.

* * *

L'intervention de la fonction corticosurrénalienne au cours de l'action du froid, ou du jeûne, ou du jeûne plus froid chez le mammifère boméotherme permanent (Rat, Cobaye) et au cours du sommeil hivernal cbez le mammifère homéotherme hibernant (Lérot, Hérisson), présente donc une grande analogie. Dans chacun de ces cas, la mise en activité de la fonction corticosurrénalienne est une réponse associée à la mobilisation des réserves énergétiques.

Toutefois, l'aspect quantitatif de cette réponse est différent. Cette différence peut être interprétée par le fait que, cbez l'hibernant, espèce naturellement adaptée aux conditions de jeûne, un état d'équilibre de la mobilisation des réserves énergétiques est établi. Il est reflété par l'évolution linéaire de la cbute pondérale au cours du sommeil bivernal. Les proportions relatives de glucides, lipides, protides, utilisées durant chaque phase de sommeil et de réveil, peuvent être considérées, d'un point de vue global, comme restant sensiblement constantes au cours de l'hibernation. L'activité gluconéogénique est donc fixée à un niveau défini. Par contre, dans le cas du Rat ou du Cobaye soumis au jeûne et au froid, cet équilibre entre les divers métabolites utilisés ne peut vraisemblablement être établi ou maintenu, par suite de la rapidité de la disparition des réserves. Il peut être alors envisagé que les besoins en glucose deviennent de plus en plus importants à mesure que l'action du froid se prolonge.

Ces observations peuvent rendre compte de l'aspect original de la réponse corticosurrénalienne obtenue dans cbaque cas : taux des corticostéroïdes plasmatiques proportionnel à la perte de poids chez le mammifère homéotherme permanent, proportionnel à la vitesse de chute pondérale chez le mammifère hibernant.

Cependant, en raison de son intervention possible dans la mobilisation des lipides et de l'interaction du métabolisme des glucides et des lipides, une interprétation plus générale du rôle de la fonction corticosurrénalienne au cours de la mobilisation des réserves de l'organisme peut être formulée :

La régulation du taux des corticostéroïdes plasmatiques : d'une part à un niveau constant, fonction d'un état d'équilibre de la mobilisation des divers métabolites chez l'hibernant, d'autre part à un niveau de plus en plus élevé à mesure de la mobilisation des réserves chez le mammifère homéotherme permanent, peut suggérer que la fonction corticosurrénalienne joue, en relation avec l'activité d'autres glandes endocrines, un rôle clef dans la régulation du métabolisme intermédiaire, c'est-à-dire dans l'établissement de l'équilibre des divers métabolites utilisés ponr fonrnir l'énergie.

Source : MNHN, Paris

ADAM (Y.), JOLLY (P.) et ASCHKENASY (A.), 1965. — Teneurs du plasma et des surrénales en corticostérone chez des rats carencés en protéines ou en acides aminés. *C.R. Soc. Biol.*, 159, 294.

ADLER (L.), 1920. — Schilddrüse und Wärmeregulation Untersuchungen und Winterschlafern. *Arch. Exptl. Pathol. Pharmakol.*, 86, 159.

ADOLPH (E. F.) et RICHMOND (J.), 1955. — Rewarming from natural hibernation and from artificial cooling. *J. Appl. Physiol.*, 8, 48.

AMBID (L.) et AGID (R.), 1967. — Variations cycliques de la glycémie et du glycogène hépathique au cours des réveils périodiques d'un hibernant, le Lérot (*Eliomys quercinus* L.). *J. Physiol.*, 59, 326.

ASHMORE (J.), HASTINGS (A. B.) et NESBETT (F. B.), 1954. — Effect of diabetes and fasting on liver glucose. 6. phospbatase. *Proc. Nat. Acad. Sc.*, 40, 673.

BAKER (B. L.), 1952. — A comparison of the histological changes induced by experimental adrenalcorticalism and inanition. *Rec. Prog. Hormone Res.*, 7, 331.

BAYLISS (R. I. S.) et STEINBECK (A. W.), 1954. — The adrenal response to corticotrophin effect of ACTH on plasma adrenal steroïd levels. *Brit. Med. J.*, I, 486.

BECK (J. C.) et MCGARRY (E. E.), 1962. — Physiological importance of cortisol. *Brit. Med. Bull.*, 18, 134.

BIERICH (J. R.), KERSTEN (I.) et MARVEKTAD (S.), 1959. — Plasma corticosteroïds and their responsiveness to corticotrophin after long term therapy with corticosteroïds and corticotrophin. *Acta endocrinol.*, 31, 40.

BIRMINGHAM (M. K.) et WARD (P. J.), 1961. — The identification of the Porter-Silber chromogen secreted by the Rat adrenal. *J. Biol. Chem.*, 236, 1661.

BONDY (P. K.) et UPTON (G. V.), 1957. — Simultaneous determination of cortisol and corticosterone in human plasma by quantitative paper chromatography. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 94, 585.

BOULOUARD (R.), 1957. — Action du froid sur la teneur en 17-hydroxycorticostéroïdes du sang chez le Rat et le Cobaye. *C.R. Soc. Biol.*, 151, 913.

BOULOUARD (R.), 1959. — Action du froid sur la teneur en hormones du type corticostérone chez le Rat normal et thyroïdectomisé. *C.R. Soc. Biol.*, 153, 252.

BOULOUARD (R.), 1960. — Action du jeûne et du froid sur la teneur en 17-hydroxycorticostéroïdes du plasma chez le Rat. *J. Physiol. Paris*, 52, 249.

BOULOUARD (R.), 1963. — Effects of cold and starvation on adrenocortical activity of Rats. *Fed. Proc.*, 22, 750.

BOULOUARD (R.), 1966. — Adrenocortical activity during adaptation to cold in the Rat : role of Porter-Silber chromogens. *Fed. Proc.*, 25, 1195.

BOULOUARD (R.), 1966. — Activité corticosurrénalienne durant l'été chez un hibernant, le Lérot *(Eliomys quercinus)*. *J. Physiol.*, 58, 475.

BOULOUARD (R.), 1967. — Activité corticosurrénalienne chez le Lérot *(Eliomys quercinus)* durant la période de préparation à l'hibernation. *J. Physiol.*, 59, 221.

BOULOUARD (R.) et ALEXIS (M. F.), 1963. — Etude *in vitro* de la sécrétion de la corticostérone et des chromogènes Porter-Silber par les surrénales de Rats normaux et de Rats ayant été soumis à l'action du jeûne et du froid. *C.R. Soc. Biol.*, 157, 1883.

BOULOUARD (R.) et BUZALKOV (R.), 1963. — Influence de la mise en hypothermie et du réchauffement sur le taux des hormones corticosurrénaliennes du plasma chez le Rat. *Ann. Endocrinol., Paris*, 24, 157.

BOULOUARD (R.) et FONTAINE (Y. A.), 1964. — Sur l'état de la corticostérone et des chromogènes Porter-Silber dans le plasma de Rat. *C. R. Acad. Sc.*, 258, 2186.

Source : MNHN, Paris

Bullard (R. W.), 1964. — Changes in regional blood flow and blood volume during arousal from hibernation. *Ann. Acad. Sc. Fenn.*, A, IV, 71, 67.

Bullard (R. W.) et Funkhauser (G. E.), 1962. — Estimated regional blood flow by rubidium distribution during arousal from hibernation. *Am. J. Physiol.*, 203, 266.

Burton (R. B.), Zaffaroni (A.) et Keutmann (E. H.), 1951. — Paper chromatography of steroids. II : corticosteroids and related compounds. *J. Biol. Chem.*, 188, 763.

Bush (I. E.), 1952. — Methods of paper chromatography of steroïds applicable to the study of steroïds in mammalian blood and tissues. *Biochem. J.*, 50, 370.

Bush (I. E.), 1953. — Species differences in adrenocortical secretion. *J. Endocrinol.*, 9, 95.

Cameron (A. T.) et Carmichel (J.), 1946. — L'effet de l'inanition aignë sur les organes du Rat albinos adulte et en particulier sur les surrénales. *Canad. J. Research*, sect. E, 24, 38.

Camus (R.) et Gley (E.), 1901. — Sur les variations de poids des Hérissons. *C. R. Soc. Biol.*, 53, 1019.

Chatonnet (J.), 1959. — Données récentes sur la régulation thermique. II : Sur l'origine et les sources de la chaleur libérée dans la régulation chimique de la température. *J. Physiol.*, 51, 319.

Cortes (J. M.), Peron (F. G.) et Dorfman (R. I.), 1963. — Secretion of 18-hydroxycorticosterone by the Rat adrenal gland. *Endocrinology*, 73, 713.

Cowie (A. T.), 1949. — The influence of age and sex on the life span of adrenalectomized Rats. *J. Endocrinol.*, G, 94.

D'Angelo (S. A.), Gordon (A. S.) et Charipper (H. A.), 1948. — A differential response of the Rodent adrenal gland to acute starvation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 68, 527.

Deane (H. W.), 1962. — The anatomy, chemistry and physiology of adrenocortical tissue. Handbuch der Experimentellen Pharmakologie. The adrenocortical hormones. Edit. Springer-Verlag, Berlin, XIV/1, 185.

Deane (H. W.) et Lyman (C. P.), 1954. — Body temperature, thyroïd and adrenal cortex of Hamsters during cold exposure and hibernation with comparisons to Rats. *Endocrinology*, 55, 300.

Denyes (A.) et Horwood (R. H.), 1960. — A comparison of free adrenal cortical steroïds in the blood of a hibernating and non hibernating mammal. *Can. J. Biochem. Physiol.*, 38, 1479.

Depocas (F.), 1960. — Glucose metabolism in warm and cold acclimated Rats. *Fed. Proc.*, 19, 106.

Depocas (F.), 1962. — Body glucose as fuel in white Rats exposed to cold : results with fasted Rats. *Am. J. Physiol.*, 202, 1015.

Depocas (F.), Hart (J. S.) et Hëroux (O.), 1957. — Energie metabolism of the white Rat after acclimation to warm and cold environments. *J. Appl. Physiol.*, 10, 393.

Descomps (B.), Barjon (P.) et Paulet (A. C.), 1967. — Le métaholisme et le rôle physiologique des acides gras libres plasmatiques. *Path. Biol.*, 15, 78.

Desmarais (A.) et Dugal (L. P.), 1948. — Le froid et le travail musculaire ont-ils les mêmes exigences vis-à-vis des surrénales ? *Rev. Can. Biol.*, 7, 662.

De Wied (D.), 1953. — The influence of ascorbic acid on the glycogen content on the liver of normal and adrenalectomized Rats exposed to cold. *Acta Endocrinol.*, 14, 235.

De Wied (D.), Van der Wal (B.) et Van Goch (J. J.), 1965. — Glucocorticoïd and mineralocorticoïd production *in vitro* as an index of *in vivo* adrenocortical activity. Proc. 2e intern. Cong. Endocrinol. London 1964. *Excerpta Medica*, 83/1, 64.

De Wied (D.) et Van Goch (J. J.), 1962. — Dissociation between the content of corticosteroid secretion factor (CSF) and adrenal weight factor (AWF) in the anterior pituitary of Rats

Source : MNHN, Paris

following formalin stress. Proc. of the intern. Union of Physiol. Sc. XX1I Intern. Cong. *Excerpla Medica*, II Abst. 650.

Done (A. K.), Ely (R. S.), Raile (R. B.) et Kelley (V. C.), 1952. — Species differences in circulating 17-hydroxycorticosteroïds concentrations. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 81, 667.

Donoso (A. O.), 1961. — Fonction corticosurrénalienne après l'hypophysectomie chez le Rat Wistar en fonction du temps. Mesure fluorométrique des corticoïdes plasmatiques et surrénaliens. *C. R. Soc. Biol.*, 155, 1472.

Dorfman (R. I.), Shipley (R. A.), Schiller (S.) et Horwitt (B. N.), 1946. — Studies on the cold test as a method for the assay of adrenal cortical steroïds. *Endocrinol.*, 38, 165.

Dugal (L. P.) et Dufour (D.), 1954. — Maintien par l'hormone somatotrope de la croissance normale du Rat exposé au froid. *C. R. Soc. Biol.*, 148, 1521.

Eechaute (W.), Demeester (G.) et Lacroix (E.), 1961. — La corrélation entre la corticoïdémie et l'activité surrénalienne *in vitro* chez le Rat. *C. R. Soc. Biol.*, 155, 1413.

Eik-Nes (K.), Nelson (D. H.) et Samuels (L. T.), 1953. — Determination of 17-21-dihydroxycorticosteroïds in plasma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 13, 1280.

Eisentraut (M.), 1960. — Heat regulation in primitive mammals and in tropical species. *Bull. Mus. comp. Zool. Harvard*, 124, 31.

Ershoff (B. H.), 1952. — Nutrition and the anterior pituitary with special reference to the general adaptation syndrome. *Vitamins and Hormones*, 10, 79.

Etienne (J.), Ayrault-Jarrier (M.) et Polonovski (J.), 1963. — Etude de l'évolution des lipides au cours de l'incubation du sérum. IV : Evolution des lipides des lipoprotéines isolées. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 45, 561.

Fain (J. N.), Scow (R. O.) et Chernick (S. S.), 1963. — Effects of glucocorticoïds on metabolism of adipose tissue *in vitro*. *J. Biol. Chem.*, 238, 54.

Fain (J. N.), Kovacev (V. P.) et Scow (R. O.), 1965. — Effect of growth hormone and dexamethasone on lipolysis and metabolism in isolated fat cells of the Rat. *J. Biol. Chem.*, 240, 3522.

Felts (J. M.) et Masoro (E. J.), 1959. — Effects of cold acclimation on hepathic carbohydrate and lipid metabolism. *Am. J. Physiol.*, 197, 34.

Fischer (K. C.), 1964. — On the mechanism of periodic arousal in the hibernating ground squirrel. *Ann. Acad. Sc. Fenn.*, Ser. A., IV, 71, 142.

Flodin (P.) et Killander (J.), 1962. — Fractionation of human serum proteins by gel filtration. *Bioch. Bioph. Acla*, 63, 403.

Fontaine (M.), 1953. — De l'hibernation naturelle à l'hibernation expérimentale. *Rev. Path. Gén. Comp.*, 644, 53.

Fontaine (M.), 1954. — Du déterminisme physiologique des migrations. *Biol. Rev.*, 29, 390.

Fontaine (Y. A.), 1957. — Variations du pouvoir thyréotrope du plasma et de l'hypophyse du Rat aprés thyroïdectomie, influence du degré de thyroïdectomie et du régime. *J. Physiol.*, 49, 1119.

Fortier (C.), 1958. — Sensitivity of the plasma free corticosteroïds response to environmental change in the Rat. *Arch. Int. Physiol. Biochim.*, 66, 672.

Fortier (C.), De Groot (J.) et Hartfield (J. E.), 1959. — Plasma free corticosteroïd response to faradic stimulation in the Rat. *Acla endocrinol.*, 30, 219.

Fregly (M. J.), 1953. — Minimal exposure needed to acclimatize Rats to cold. *Am. J. Physiol.*, 173, 393.

Gabe (M.), Agid (R.), Martoja (M.), Saint-Girons (M. C.) et Saint-Girons (H.), 1964. — Données histophysiologiques et biochimiques sur l'hibernation et le cycle annuel chez *Eliomys quercinus* L., *Arch. Biol.*, 75, I.

Source : MNHN, Paris

GAUNT (R.) et EVERSOLE (W. J.), 1949. — Notes on the history of the adrenocortical problem. *Ann. N.-Y. Acad. Sc.*, 50, 511.

GAUNT (R.) et CHART (J. J.), 1962. — Mineral corticoïd action of adrenocortical hormones. Handbuch der experimentellen Pbarmakologie. Tbe adrenocortical hormones. Edit. Springer-Verlag. Berlin, XIV/I, 514.

GIAJA (J.), 1925. — Le métabolisme de sommet et le quotient métabolique. *Ann. Physiol. Physico-chim. Biol.*, I, 596.

GIAJA (J.) et POPOVIC (V.), 1952. — Sur les intensités extrêmes des échanges de l'organisme homéotherme. *C. R. Acad. Soc.*, 234, 2012.

GIAJA (J.), 1954. — Les oxydations dans l'hibernation et la poïkilothermie expérimentales. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 36, 445.

GUILLEMIN (R.), CLAYTON (G. W.), SMITH (J. D.) et LIPSCOMB (H. S.), 1958. — Measurement of free corticosteroïds in Rat plasma ; Physiological validation of a method. *Endocrinology*, 63, 349.

GUILLEMIN (R.), CLAYTON (G. W.), SMITH (J. D.) et LIPSCOMB (H. S.), 1959. — Fluorometric measurement of Rat plasma and adrenal corticosterone concentration. *J. Lab. Clin. Med.*, 53, 830.

HAGEDORN (H. C.) et JENSEN (B. N.), 1923. — *Bioch. Zeit.*, 135, 46.

HANNON (J. P.) et VAUGHAN (D. A.), 1961. — Effect of exposure duration on selected enzyme indexes of cold acclimatization. *Am. J. Physiol.*, 200, 94.

HANNON (J. P.), 1963 *a*. — Cellular mechanisms in tbe metabolic acclimatization to cold. Temperature its measurement and control in science and industry. Reinhold. Publ. Co. edit., New York, 3, 469.

HANNON (J. P.), 1963 *b*. — Current status of carbohydrate metabolism in the cold-acclimatized mammal. *Fed. Proc.*, 22, 856.

HART (J. S.), 1958. — Metabolic alterations during chronic exposure to cold. *Fed. Proc.*, 17, 1045.

HART (J. S.), 1963. — Pbysiological responses to cold in non-hibernating homeotberms. Temperature its measurement and control in science and industry. Reinhold. Publ. Co. edit., New York, 3, 373.

HARTMAN (F. A.) et THORN (G. W.), 1930. — A biological method for the assay of cortin. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 28, 94.

HARTMAN (F. A.), BROWNELL (K. A.) et GROSBY (A. A.), 1931. — The relation of cortin to the maintenance of body temperature. *Am. J. Physiol.*, 98, 674.

HARTROFT (P. M.) et EISENSTEIN (A. B.), 1957. — Alterations in the adrenal cortex of tbe Rat induced by sodium deficiency : correlation of histologic changes with steroïd secretion. *Endocrinology*, 60, 641.

HERBST (A. L.), YATES (F. E.), GLENISTER (D. W.) et URQUHART (J.), 1960. — Variations in hepatic inactivation of corticosterone witb changes in food intake : an explanation of unpaired corticosteroïd metabolism following noxious stimuli. *Endocrinology*, 67, 222.

HEROUX (O.), 1955. — Acclimatation of adrenalectomized Rats to low environmental temperature. *Am. J. Physiol.*, 181, 75.

HEROUX (O.), 1961. — Climatic and temperature induced changes in mammals. *Rev. Canad. Biol.*, 20, 55.

HEROUX (O.) et HART (J. S.), 1954 *a*. — Comparison of four indices of adrenal activity in Rats acclimated to 30°, 15°, 1 °C. *Am. J. Physiol.*, 178, 445.

HEROUX (O.) et HART (J. S.), 1954 *b*. — Cold acclimation and adrenal cortical activity as measured by Eosinophil levels. *Am. J. Physiol.*, 178, 453.

HEROUX (O.) et HART (J. S.), 1954 *c*. — Adrenocortical requirement of warm and cold acclimated Rats after adrenalectomy. *Am. J. Physiol.*, 178, 449.

Source : MNHN, Paris

HEROUX (O.) et SCHÖNBAUM (E.), 1959. — Comparison between seasonal and thermal acclimation in white Rats. III : Studies of tbe adrenal cortex. *Can. J. Biochem. Physiol.*, 37, 1255.

HILL (R. B.), DROKE (W. E.) et HAYS (A. P.), 1965. — Hepatic lipid metabolism in tbe cortisone-treated Rat. *Experim. and Molec. Path.*, 4, 320.

HOFFMAN (R. A.), 1964 *a*. — Terrestrial animals in cold : hibernation. Hand book of Physiology. Adaptation to the environment. Edit. Am. Physiol. Soc. Washington DC, 4, 379.

HOFFMAN (R. A.), 1964 *b*. — Speculations on tbe regulation of hibernation. *Ann. Acad. Sc. Fenn.*, Series A, IV, 71 ; 201.

HOFMANN (F. G.) et SOBEL (E. H.), 1962. — Adrenocortical insufficiency. Handbuch der experimentellen Pharmakologie. The adrenocortical hormones. Springer-Verlag. Berlin, XIV/2, 27.

HOLZBAUER (M.), 1957. — The corticosterone content of Rat adrenals under different experimental conditions. *J. Physiol.*, 139, 294.

HOLZBAUER (M.) et VOGT (M.), 1958. — The release of corticotrophin during severe stress in the Rat treated with pentobarbitone and morphine. *Acta Endocrinol.*, 29, 231.

HRŮZA (Z.) et POUPA (O.), 1964. — Injured man. Adaptation to environment. Handbook of Physiology, Edit. Am. Physiol. Soc., Washington DC, 4, 939.

HUBSEY (R. A.), REED (F. C.) et SMITH (T. E.), 1959. — Effects of semi-starvation and water deprivation on adrenal cortical function and corticosteroïd metabolism. *J. Appl. Physiol.*, 14, 31.

ISSEKUTZ (B.), MILLER (H. I.) et RODAHL (K.), 1966. — Lipid and carbohydrate metabolism during exercise. *Fed. Proc.*, 25, 1415.

JACKSON (C. M.), 1917. — Effects of inanition and refeeding upon the Growth and structure of the hypophysis in the albino Rat. *Am. J. Anat.*, 21, 321.

JONEC (V.), MURGAS (K.) et KVETNANSKY (R.), 1966. — Neural control of adrenocortical function in Rats during adaptation to repeated acute cold. *Fed. Proc.*, 25, 1200.

KAYSER (C.), 1940. — Les échanges respiratoires des hibernants. Edit. Declume, Lons-le-Saulnier, 364 p.

KAYSER (C.), 1952 *a*. — Mise en évidence de l'intervention de facteurs internes et externes dans l'évolution de l'hibernation. Etude sur le Spermophile. *C. R. Soc. Biol.*, 146, 1372.

KAYSER (C.), 1952 *b*. — La dépense d'énergie des mammifères hibernants pendant toute la durée de l'hibernation. Recherches faites sur le Spermophile *(Citellus citellus)*. *Arch. Sc. Physiol.*, 6, 193.

KAYSER (C.), I953. — L'hibernation des mammifères. *Ann. Biol.*, 29 (3/4), 109.

KAYSER (C.), 1961 *a*. — The physiology of natural hibernation. Pergamon Press, 325 p.

KAYSER (C.), 1961 *b*. — Intervention de facteurs externes et internes dans le déterminisme de l'hibernation des mammifères. *Arch. Sc. Physiol.*, 15, 377.

KAYSER (C.), 1963. — La dépense d'énergie minima des Mammifères hibernants en hibernation. *C. R. Soc. Biol.*, 157, 1795.

KRISTOFFERSSON (R.) et SUOMALAINEN (P.), 1964. — Studies on the physiology of the hibernating Hedgehog. Changes of body weight of hibernating and non hibernating animals. *Ann. Acad. Sc. Fenn.*, Series A, IV, 76, I.

LACHIVER (F.) et BOULOUARD (R.), 1965. — Evolution du poids corporel cbez un hibernant, le Lérot, durant la période hivernale et au cours de l'exposition au froid en été. *Mammalia*, 29, 343.

LACHIVER (F.) et BOULOUARD (R.), 1967. — Evolution de la périodicité des phases de sommeil et de réveil chez le Lérot au cours du sommeil hivernal et de la léthargie induite en été. *J. Physiol. Paris*, 59, 250.

LANDAU (B. R.), 1965. — Adrenal steroïds and carbohydrate metabolism. *Vitamins and hormones*, 23, I.

Source : MNHN, Paris

LEBLANC (J.), 1957. — Prefeeding of high fat diet and resistance of Rats to intense cold. *Can J. Biochem.*, 35, 25.

LELOUP-HATEY (J.), 1964. — Fonctionnement de l'interrénal antérieur de deux téléostéens : le Saumon atlantique et l'Anguille européenne. Etude expérimentale et influence de la migration. *Ann. Instit. océanographique*, 42, 221.

LUCIS (O. J.), DYRENFURTH (I.) et VENNING (E. H.), 1961. — Effect of various preparations of pituitary and diencephalon on the *in vitro* secretion of aldosterone and corticosterone by the Rat adrenal gland. *Can. J. Biochem. Physiol.*, 39, 901.

LYMAN (C. P.), 1948. — The oxygen consumption and temperature regulation of hibernating Hamster. *J. Exper. Zool.*, 109, 55.

LYMAN (C. P.), 1958. — Oxygen consumption, body temperature and heart rate of woodchucks entering hibernation. *Am. J. Physiol.*, 194, 83.

LYMAN (C. P.), 1961. — Hibernation in mammals. *Circulation*, 24, 434.

LYMAN (C. P.), 1965. — Circulation in mammalian hibernation. Handbook of Physiology Circulation. Edit. Am. Physiol. Soc. Washington DC, 3, 1967.

LYMAN (C. P.) et CHATFIELD (P. O.), 1950. — Mechanisms of arousal in the hibernating Hamster. *J. Exper. Zool.*, 114, 491.

LYMAN (O. P.) et CHATFIELD (P. O.), 1955. — Physiology of hibernation in mammals. *Physiol. Rev.*, 35, 403.

LYMAN (C. P.) et LEDUC (E. H.), 1953. — Cbanges in blood sugar and tissue glycogen in the Hamster during arousal from hibernation. *J. Cell. Comp. Physiol.*, 41, 471.

MCCARTHY (J. L.), CORLEY (R. C.) et ZARROW (M. X.), 1959. — Effect of goitrogens on adrenal gland of the Rat. *Am. J. Physiol.*, 197, 693.

MARX (A. J.) et DEANE (H. W.), 1963. — Histophysiologic changes in the Kidney and adrenal cortex in Rats on a low-sodium diet. *Endocrinology*, 73, 317.

MASORO (E. J.), 1960. — Alteration in hepatic lipid metabolism induced by acclimatation to low environmental temperatures. *Fed. Proc.*, 19, suppl. 5, 115.

MASORO (E. J.), ROWELL (L. B.) et MCDONALD (M.), 1966. — Intracellular muscle lipids as energy sources during muscular exercise and fasting. *Fed. Prod.*, 25, 1421.

MAYER (W. F.) et BERNICK (S.), 1957. — Comparative histochemistry of selected tissues from hibernating and active artic ground Squirrels, Spermophilus Undulatus. *J. Cell. Comp. Physiol.*, 50, 277.

MAYER (W. F.) et BERNICK (S.), 1959. — Comparative studies of the thyroïd, adrenal hypophysis and the islands of Langerhaus in warm and actice and hibernating Arctic ground squirrels : *Spermophilus undulatus. Trans. Amer. Micro. Soc.*, 78, 89.

MIALHE-VOLOSS (C.), 1958. — Posthypophyse et activité corticotrope. *Acta endoc.*, suppl. 35, 96.

MILLER (E. O.), MICKELSEN (O.) et KEYS (A.), 1948. — Urinary excretion of 17 Ketosteroïds by normal young men during starvation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 67, 288.

MOLLOY (R.), NICHOLLS (D.), FARRINGTON (W.) et ROSSITER (R. J.), 1959. — Acclimatization to cold : immediate adrenal response and survival of acclimatized rats exposed to more severe cold. *Can. J. Biochem. Physiol.*, 37, 661.

MORRISON (P.), 1960. — Some interrelations between weigbt and hibernation function. *Bull. Mus. Comp. Zool. Harvard*, 24, 75.

MULINOS (M. G.) et POMERANTZ (L.), 1940. — Pseudo-hypophysectomy a condition resembling hypophysectomy produced by malnutrition. *J. of Nutrition*, 19, 493.

MULINOS (M. G.) et POMERANTZ (L.), 1941. — Hormonal influences on the weight of the adrenal in inanition. *Am. J. Physiol.*, 132, 368.

Source : MNHN, Paris

NELSON (D. H.) et SAMUELS (L. T.), 1952. — A method for the determination of 17-hydroxycorticosteroïds in blood : 17-hydroxycorticosterone in peripheral circulation. *J. clin. Endocrinol. Metab.*, 12, 519.

NEUWIRTH (R. S.), PHILIP (B. A.) et BONDY (P. K.), 1964. — The effects of prolonged starvation on adrenal function. *Yale J. Biol. Med.*, 36/6, 445.

NEVILLE (A.), ANDERSON (J. M.), MCCORMICK (M. H.) et WEBB (J. L.), 1968. — Steroïd biosynthesis *in vitro*, and in tissue culture by adrenal tumours of mice of the CE strain. *J. Endoc.*, 41, 547.

NICHOLLS (D.) et ROSSITER (R. J.), 1956. — Phosphorus metabolism of the adrenal gland of the Rat. Acclimatization to cold. *Am. J. Physiol.*, 187, II.

NICHOLLS (D.), MOLLOY (R.), STAVRAKY (K.) et ROSSITER (R.), 1959. — Acclimatization to cold. Observations on the mechanism of the reduced immediate adrenal response. *Can. J. Biochem. Physiol.*, 37, 671.

NICOLIS (G. L.) et ULICK (S.), 1963. — Role of 18-hydroxylation in the biosynthesis of aldosterone. *Endocrinology*, 76, 514.

NUGENT (C. A.), EIK-NES (K.), SAMUELS (L. T.) et TYLER (F. H.), 1959. — Changes in plasma levels of 17-hydroxycorticosteroïds during the intravenous administration of corticotrophin. IV : Response to prolonged infusion of small amount of ACTH. *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 19, 334.

OLSON (R. E.), THAYER (S. A.) et KOPP (L. Z.), 1944. — The glycogenic activity of certain crystalline steroïds of the adrenal cortex when administered singly and with cortical extract to fasted, normal and adrenalectomized Rats. *Endocrinology*, 35, 464.

PAGE (E.), 1957. — Body composition and fat deposition in Rats acclimated to cold. *Rev. Can. Biol.*, 16, 269.

PASQUALINI (J. R.), 1964. — Conversion of tritiated 18-hydroxycorticosterone to aldosterone by slices of human cortico-adrenal gland and adrenal tumour. *Nature*, 201, 501.

PEARSON (O. P.), 1960. — Torpidity in birds. *Bull. Mus. Comp. Zool. Harvard*, 124, 93.

PENGELLEY (E. T.) et FISHER (K. C.), 1961. — Rythmical arousal from hibernation in the golden-mantled ground Squirrel *(Citellus lateralis tescorum). Can J. Zool.*, 39, 105.

PENGELLEY (E. T.) et FISHER (K. C.), 1963. — The effect of temperature and photoperiod on the yearly hibernating behavior of captive goldenmantled ground Squirrels *(Citellus lateralis tescorum). Can. J. Zool.*, 41, 1103.

PERON (F. G.), 1960. — The isolation and identification of some adrenocorticosteroïds released by Rat adrenal tissue incubated *in vitro*. *Endocrinology*, 66, 458.

PERON (F. G.), 1961. — Isolation of 18-hydroxydesoxycorticosterone from Rat adrenal. *Endocrinology*, 69, 39.

PERON (F. G.), 1962. — Biosynthesis of radioactive 18-hydroxydesoxycorticosterone from 17 α H_2 Progesterone by Rat adrenal gland. *Endocrinology*, 70, 386.

PETERSON (R. E.), 1957. — The identification of corticosterone in human plasma and its assay by isotope dilution. *J. Biol. Chem.*, 225, 25.

PFIFFNER (J. J.), SWINGLE (W. W.) et VARS (H. M.), 1934. — The cortical hormone requirement of the adrenalectomized dog with special reference to a method of assay. *J. Biol. Chem.*, 104, 701.

POHL (H.) et HART (J. S.), 1965. — Thermoregulation and cold acclimation in a hibernator : *Citellus tricedemlineatus. J. App. Physiol.*, 20, 398.

POPOVIC (V.), 1959. — Lethargic hypothermia in hibernators and non-hibernators. *Ann. N. Y. Acad. Soc.*, 80, 320.

POPOVIC (V.), 1960. — Endocrines in hibernation. *Bull. Mus. Comp. Zool. Harvard*, 124, 105.

Source : MNHN, Paris

PORTER (C. C.) et SILAER (R. H.), 1950. — A quantitative color reaction for cortisone and related 17-21 dihydroxy-20-Ketosteroïds. *J. Biol. Chem.*, 185, 201.

QUESENAERRY (R. O.) et UNGAR (F.), 1964. — Thin-layer chromatographic systems for adrenal corticosteroids. *Anal. Biochem.*, 8, 192.

RANDLE (P. J.), GARLAND (P. B.), HALES (C. N.) et NEWSHOLME (S. A.), 1963. — The glucose fatty acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbance of diabetes mellitus. *Lancet*, 1, 785.

RIVERO-FONTAN (J.), PASCHKIS (K. E.), WEST (E.) et CANTAROW (A.), 1952. — Influence of different dietary protein levels in starvation on the endocrine system of male and female Rats. *Endocrinology*, 51, 100.

RIXON (R. H.) et STEVENSON (J. A. F.), 1957. — Factors influencing survival of Rats in fasting Metabolic rate and body weigbt loss. *Am. J. Physiol.*, 188, 332.

ROOS (A.), 1943. — Assay of adrenal cortical extracts in adrenalectomized Rats exposed to cold. *Endocrinology*, 33, 276.

SAFFRAN (M.) et SCHALLY (A. V.), 1955. — *In vitro* bioassay of corticotropin, modification and statistical treatment. *Endocrinology*, 56, 523.

SAINT-GIRONS (H.), SAINT-GIRONS (M. C.), MARTOJA (M.), AGID (R.) et GABE (M.), 1961. — Modifications des glandes endocrines et glycorégulation au cours du réveil chez le Lérot *(Eliomys quercinus)*. *C. R. Acod. Sc.*, 253, 2259.

SCHINDLER (W. J.) et KNIGGE (K. M.), 1959. — Adrenal cortical secretion by the golden Hamster. *Endocrinology*, 65, 739.

SCHÖNAAUM (E.) et CASSELMAN (W. G. B.), 1958. — Correlated studies of steroïd formation *in vitro*, ascorbic acid concentrations and cytologic changes in adrenal glands of Rats given histamine. *Canad. J. Biochem. Physiol.*, 36, 571.

SCHÖNBAUM (E.), 1960. — Adrenocortical function in Rats exposed to low environmental temperature. *Fed. Proc.*, 19 suppl., 5, 85.

SEAL (U. S.) et DOE (R. P.), 1965. — Purification, some properties and composition of the corticosteroïd and thyroxine binding Globulins from buman serum. Proc. of 2nd Intern. Cong. of Endocrinol. *Excerpta Medica.*, Ser. 83, part. I, 325.

SELLERS (E. A.), 1957. — Adaptive and related phenomena in Rats exposed to cold. A review. *Rev. Conad. Biol.*, 16, 175.

SELLERS (E. A.), YOU (S. S.) et THOMAS (N.), 1951. — Acclimatization and survival of Rats in the cold : effects of clipping, adrenalectomy and thyroïdectomy. *Am. J. Physiol.*, 165, 481.

SELYE (H.), 1937 *a*. — Studies on adaptation. *Endocrinology*, 21, 169.

SELYE (H.), 1937 *b*. — The significance of the adrenal gland for adaptation. *Arch. Int. Pharm. Therap.*, 55, 431.

SELYE (H.), 1950. — Stress. *Acta Inc.* Montreal.

SELYE (H.) et DOSNE (C.), 1942. — The physiological significance of compensatory adrenal atrophy. *Endocrinology*, 30, 581.

SELYE (H.) et SCHENKER (U.), 1938. — A rapid and sensitive method for bioassay of the adrenal cortical hormone. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 39, 518.

SHEPHERDS (S. J.), SMITH (S. J.) et LONGWELL (B. B.), 1952. — The effect of Alloxan diabetes on tbe response of the adrenal gland to cold stress. *Endocrinology*, 50, 143.

SHEPPARD (H.), SWENSON (R.) et MOWLES (T. F.), 1963. — Steroïd biosyntbesis by Rat adrenal : functional Zonation. *Endocrinology*, 73, 819.

SICART (R.), LOUP (A.) et AGID (R.), 1963. — Variations saisonnières du taux de la corticostérone plasmatique chez le Lérot endormi ou réveillé. *J. Physiol.*, 55, 336.

SILAER (R. H.), BUSH (R. D.) et OSLAPAS (R.), 1958. — Practical procedure for estimation of corticosterone or bydrocortisone. *Clin. Chemistry*, 4, 278.

Source : MNHN, Paris

SLAUNWHITE (W. R.), LOCKIE (G. N.), BLACK (N.) et SANDBERG (A. A.), 1962. — Transcortin : a corticosteroïd binding protein of plasma IV, inactivity *in vivo* of transcortin bound cortisol. *Science*, 135, 1062.

SLOSSE (A.), 1927. — Microdosage du glycogène. *C. R. Soc. Biol.*, 97, 1810.

SPENCER-PEET (J.), DALY (J. R.) et SMITH (V.), 1965. — A simple method for improving the specificity of the fluoremetric determination of adrenal corticosteroïds in human plasma. *J. Endocrinol.*, 31, 235.

STERLING (R. E.) et LONGWELL, 1953. — The effect of oral and intravenous glucose administration on the adrenal response to cold exposure. *Endocrinology*, 53, 98.

STRUMWASSER (F.), 1959. — Factors in the pattern, timing and predictability of hibernation in the Squirrel, *Citellus beecheyi*. *Am. J. Physiol.*, 196, 8.

STRUMWASSER (F.), 1960. — Discussion. *Bull. Mus. Comp. Zool. Harvard*, 124, 90.

STRUMWASSER (F.), GILLIAM (J. J.) et SMITH (J. L.), 1964. — Long term studies on individual hibernating animals. *Ann. Acad. Sc. Fenn.*, Series A/IV, 71, 401.

STUDZINSKI (G. P.), HAY (D. C. F.) et SYMINGTON (T.), 1963. — Observations on the weight of the buman adrenal gland and the effect of preparation of corticotropin of different purity on the weight and morphology of the human adrenal gland. *J. of Clin. Endocrinol. Metab.*, 23, 248.

SWINGLE (W. W.), PFIFFNER (J. J.) et WEBSTER (B.), 1931. — Effect of adrenal cortical hormone upon respiratory metabolism of adrenalectomized Cats. *Proc. Exptl. Biol. Med.*, 28, 728.

TEPPERMAN (J.), ENGEL (F. L.) et LONG (C. N. H.), 1943. — A review of adrenal cortical hypertrophy. *Endocrinology*, 32, 373.

TOUCHSTONE (J. C.), COOPER (V.) et BLAKEMORE (W. S.), 1959. — Identification of substance S in human adrenal venous blood. *J. Clin. Endocrinol.*, 19, 812.

TYSLOWITZ (R.) et ASTWOOD (E. B.), 1942. — The influence of the pituitary and adrenal cortex on the resistance to low environmental temperature. *Am. J. Physiol.*, 136, 22.

ULICK (S.), NICOLIS (G. L.) et VETTER (K. K.), 1964. — Relationship of 18-hydroxy-corticosterone to aldosterone. Symposium on Aldosterone, Prague. Blackwell Edit., Oxford, 1, 17.

VAN DER VIES (J.), 1960. — Corticoïd production *in vitro* as a test of adrenocortical function in Rats. *Acta Endocrinol.*, 33, 59.

VARON (H. H.) et CHRISTIAN (J. J.), 1963. — Effects of adrenal Andogens on immature female mice. *Endocrinology*, 72, 210.

VENNING (E. H.), 1965. — Adenohypophysis and adrenal cortex. *Ann. Rev. Physiol.*, 27, 107.

VIDOVIC (V. L.) et POPOVIC (V.), 1954. — Studies on the adrenal and thyroïd glands of the ground Squirrel during hibernation. *J. of Endocrinol.*, 11, 125.

WALTER (P.), PAETKAU (V. P.) et LARDY (H. A.), 1966. — Paths of carbon in gluconeogenesis and lipogenesis. *J. Biol. Chem.*, II, 2523.

WARD (P. J.) et BIRMINGHAM (M. K.), 1960. — Properties of the ultraviolet absorbing lipids produced by Rat adrenal *in vitro*. *Biochem. J.*, 76, 269.

WARD (P. J.) et BIRMINGHAM (M. K.), 1962. — Hydroxylation of steroïds by the isolated Rat gland. *Acta Endocrinol.*, 39, 110.

WEBER (G.) et CANTERO (A.), 1954. — Glucose-6-phosphatase studies in fasting. *Science*, 120, 851.

WEBER (G.), ALLARD (C.), DE LAMIRANDE (G.) et CANTERO (A.), 1956. — Liver glucose-6-phosphatase activity and intracellular distribution after cortisone administration. *Endocrinology*, 58, 40.

WHITEHOUSE (B. J.), VONSON (G. P.) et JANSSENS (P. A.), 1966. — The production of cortisol and cortisone by the Hamster adrenal *in vivo* and *in vitro*. 2nd Int. Cong. Horm. Steroïds, *Excerpta Medica*, III, 247.

Source : MNHN, Paris

WOODS (J. W.), 1953. — Differences in adrenal response to adverse conditions in wild and domesticated Norway Rats. *Fed. Proc.*, 12, 495.

WOODS (J. W.), 1957. — The effects of acute stress and of ACTH upon ascorbic acid and lipid content of the adrenal glands of wild Rats. *J. Physiol.*, 135, 390.

WOODS (J. W.), 1957. — The effect of long-term exposure to cold upon adrenal weight and ascorbic acid content in wild and domesticated Norway Rats. *J. Physiol. (London)*, 135, 384.

WYSS (O.), 1932. — Winterschlaf und Wärmehaushalt, untersucht am Siehenschlöfer *(Myoxus glis). Pfluger's Arch. Ges. Physiol.*, 229, 599.

YATES (F. E.), URQUHART (J.) et HERBST (A.), 1958. — Effects of Thyroïd hormones on Ring A Reduction of cortisone by Liver. *Am. J. Physiol.*, 195, 373.

YATES (F. E.), HERBST (A. L.) et URQUHART (J.), 1958. — Sex difference in rate of ring A reduction of Δ^4-3 Keto. Steroïds *in vitro* by Rat liver. *Endocrinology*, 63, 887.

YATES (F. E.) et URQUHART (J.), 1962. — Control of plasma concentrations of adrenocortical hormones. *Physiol. Rev.*, 42, 359.

YOU (S. S.), YOU (R. W.) et SELLERS (E. A.), 1950. — Effect of thyroïdectomy, adrenalectomy and burning on tbe urinary nitrogen excretion of the Rat maintened in a cold environment. *Endocrinology*, 47, 156.

YOUNG (R. B.) et SWEAT (M. L.), 1967. — Steroïd 17-hydroxylation in the Rat adrenal gland. *Arch. Biochem. Biophys.*, 121, 576,

BIBL. DU MUSEUM D'HIST. NATLE.

Pierre André Impressions, 3 rue Leverrier, Paris (6e)
Dépôt légal : 4e trimestre 1969

Source : MNHN, Paris

Source : MNHN, Paris

Source : MNHN, Paris